Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

DER LH – RH – TEST BEI KINDERN

EINE QUANTITATIVE ERHEBUNG

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

JOACHIM CZIESLIK
aus Leuscheid

1980

Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

DER LH – RH – TEST BEI KINDERN

EINE QUANTITATIVE ERHEBUNG

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM CZIESLIK
aus Leuscheid

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. D. Gupta

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb , V. d. Kreuzberg , Tübingen

Meinem Vater
zum Dank

Meiner Mutter
zum Gedenken

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1	EINLEITUNG	
1.1	Historischer Rückblick	1
1.2	Problemstellung	1
1.3	Effektive Dosierung	1
1.4	Auswertungsverfahren	2
1.5	Kurvenverlauf und Diagnose	2
1.6	Fragestellung	3
2	MATERIAL UND METHODEN	
2.1	Probanden	5
2.2	Klinische Untersuchung	5
2.3	Durchführung des LH-RH-Testes	16
2.4	Vergleich der Gruppen	16
2.5	Methoden des Vergleichs	17
2.6	Methode der statistischen Auswertung	17
2.6.1	Parametrische Verfahren	18
2.6.2	Der U-Test von Mann und Whitney	18
3	ERGEBNISSE	
3.1	Graphische Darstellung der Serumspiegel von FSH und LH	20
3.2	Vergleich der Kurvenverläufe nach verschiedenen Parametern	28
3.3	Signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf beim U-99%-Test	31
3.3.1	FSH	31
3.3.2	LH	47
3.4	Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Testverfahren	62

4 DISKUSSION

4.1 Normgruppen 64
4.2 Hypophysärer Minderwuchs 65
4.3 Pubertas präcox 66
4.4 Turner-Syndrom 66

5 ZUSAMMENFASSUNG 68

LITERATURVERZEICHNIS 70

1 EINLEITUNG

1.1 Das Antwortverhalten der gonadotropen Hormone FSH und LH auf den sie freisetzenden Effekt von LH-RH wird seit nunmehr 10 Jahren klinisch angewandt, um pathologische Reaktionen in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse aufzudecken. Hierbei werden die Blutspiegel von FSH und LH in verschiedenen Zeitabständen nach Gabe des Releasing-Hormons gemessen. Anfangs wurden hierzu tierische Hypophysenextrakte zu Releasing-Hormonen aufbereitet (Abba J. KASTIN et al. 1972) und an Laboratoriumstieren getestet. Danach stellte man fest, daß diese Extrakte auch beim Menschen eine freisetzende Wirkung auf die gonadotropen Hormone haben. Schließlich gelang es, die Strukturformel des LH-RH aufzuklären und das Hormon zu synthetisieren. Die Menge der freigesetzten Gonadotropine wurde mithilfe des Radioimmunoassay bestimmt.

1.2 Bei der Durchführung und Auswertung dieses Tests ergaben sich folgende Probleme: Die Frage der Dosierung und Applikationsart des Releasing-Hormones und die Schwierigkeit, einen etwa physiologischen Parameter zu finden, um die FSH- und LH-Antwort zu analysieren und im Hinblick auf eine bestimmte klinische Diagnose zu charakterisieren.

1.3 Die minimal effektive Dosis für synthetisches LH-RH wird mit 1,o µg angegeben. Verwendet man ein tierisches Hypothalamus-Extrakt, dann benötigt man hierzu die 10-fache Menge für LH und die 30-fache Menge für FSH, um einen eben merkbaren Effekt auf die Freisetzung dieser Hormone festzustellen (Abba J. KASTIN et al. 1972). Interessant ist hierbei die Feststellung, daß zur Freisetzung von FSH höhere Hormondosen benötigt werden als für LH, was zu der

Hypothese geführt hat, daß es ein eigenes Hormon zur Freisetzung des FSH gibt (GRUMBACH et al. 1974). Im Durchschnitt wurde von verschiedenen Autoren eine Dosierung von 25-150-300 $\mu g/m^2$ LH-RH gegeben (FRANCHIMONT et al. 1975). Die höheren Dosierungen wurden gewählt, um eine quantitativ ausreichende Menge Gonadotropine freizusetzen, die dann eine qualitative Aussage über den Effekt gestatten (MORTIMER et al. 1974).

Die zur Zeit gebräuchlichste Applikationsweise ist die intravenöse Gabe der LH-RH-Dosis (FRANCHIMONT et al. 1975).

Da die Kinetik der FSH- und LH-Freisetzung noch nicht in seinen Einzelheiten bekannt ist, und vor allem nicht sicher ist, ob sie monophasisch oder diphasisch verläuft (FRANCHIMONT et al. 1975), besteht das Problem der Auswertung des Radioimmunoassays darin, einen geeigneten Parameter zu finden, durch den man verschiedene Zustandsbilder, Verläufe und Diagnosen vergleichen und charakterisieren kann.

1.4 Hierzu sind verschiedene Verfahrensweisen vorgeschlagen worden. Verwandt wurden die maximalen Konzentrationen von FSH und LH, der maximale Konzntrationsanstieg absolut und in % des Basalwertes, die cumulative response als Fläche unter der Gesamtkurve mit dem Mittelwert der Basalwerte als Grundlinien, der Quotient der cumulative responses von FSH und LH, die Steigung und Fläche bis zum Maximum und bis 60 Minuten post injektionem (Autorenübersicht bei SCHNEIDER et al. 1977).

1.5 Alle diese Berechnungsverfahren waren nicht in der Lage, eine eindeutige Zuordnung der Befunde zu einem be-

stimmten Krankheitsbild zu liefern. Eine Ausnahme macht hierbei das Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus (z.B. Agonadismus mit intakter Hypophyse), das schon durch erhöhte Rohwerte von FSH und LH auffällt. Analog dazu fallen extrem niedrige Werte bei hypogonadotropem Hypogonadismus (z.B. Zustand nach Hypophysektomie) sofort auf. FRANCHIMONT et al. (1975) behaupten, daß bei allen anderen Zustandsbildern, außer den oben erwähnten, kein charakteristisches LH-RH-Antwortschema zu erheben ist. Darüberhinaus könne man denselben funktionellen Zustand von FSH und LH nach LH-RH-Stimulation bei den verschiedensten Erkrankungen finden und ebenso könne sich ein bestimmtes Krankheitsbild in verschiedenen FSH- und LH-Schemata zeigen. In dieselbe Richtung zielend warnen DICKERMANN et al. (1976) davor, einen einzelnen Meßwert auf eine bestimmte Diagnose zu beziehen, da Tagesschwankungen und hormonelle Umstellungen, vor allem in der Pubertät, häufig sind.

Ein weiteres Problem bei der Charakterisierung der FSH- und LH-Verläufe lag in der geringen Fallzahl und der grossen Streuung der Werte. Mit diesem Problem hatten sich nahezu alle Autoren auseinanderzusetzen (DICKERMANN et al. 1976). Insofern sind die Ergebnisse auch der vorliegenden Arbeit vom Statistischem her eher als noch vorläufig zu betrachten und durch Vergleiche weiter sicherzustellen.

1.6 Fragestellung:

Die bisherigen Methoden der Durchführung und Auswertung des LH-RH-Tests bei Kindern sind bisher wegen der Unsicherheit über das zur Charakterisierung der für die Zuordnung einer bestimmten Methode zu einem Krankheitsbild am besten geeigneten Auswahlverfahren noch nicht aussagekräftig genug. Ein weiteres Problem liegt in der noch geringen Fall-

zahl der Probanden und der Heterogenität der Kurvenverläufe von FSH und LH, wodurch parametrische und logarithmische Verfahren in der statistischen Auswertung der Ergebnisse ausfallen müssen.

Daher sollen folgende Fragen beantwortet werden:
1. Welches statistische Auswertungsverfahren ist in Anbetracht der geringen Fallzahl der Probanden und der Heterogenität der Ergebnisse am besten geeignet, eine statistisch signifikante Unterscheidung der Kurvenverläufe von FSH und LH zu ermöglichen?
2. Der Vergleich welcher der oben aufgeführten Parameter ist zur Unterscheidung der verschiedenen klinischen Diagnosen am geeignetsten?
3. Bei welchen Diagnosen kann man bei der Betrachtung der verschiedenen Kurvenverläufe von FSH und LH die deutlichsten Unterschiede finden?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

Bei 120 Kindern konnten nach Durchsicht der Krankenakten differente klinische Diagnosen erhoben werden, wodurch die Kinder in folgende Gruppen eingeteilt wurden:

1. Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen
2. Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen

Diese beiden Kollektive wurden als sogenannte Normalgruppen zum Vergleich herangezogen, da der Test an normal grossen , gesunden Individuen aus verständlichen Gründen nicht angewandt wurde (ATTANASIO A.F. et al.1978).

3. Hypophysärer Minderwuchs bei Jungen
4. Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen
5. Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie
6. Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie
7. Pubertas praecox bei Mädchen
8. Turner's Syndrom (x,o)

(siehe Tab. 1-16)

2.2 Klinische Untersuchung

Die Kinder waren klinisch untersucht worden und ihre Pubertätsstadien nach Tanner (1962) festgelegt worden.
Die Kinder der Gruppen 1 - 4 und der Gruppe 8 befanden sich alle im Pubertätsstadium P_1; die Kinder der Gruppen 5 und 6 waren dem Intervall zwischen P_3 und P_5, die der Gruppe 7 dem Stadium P_{2-3} zuzuordnen.

Tab. 1 - 16

FSH- und LH-Rohwerte der untersuchten Gruppen

A FSH-Werte gemessen in ng/ml

Gruppe 1
Gesunde Jungen = Konstitutioneller Minderwuchs n=35
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
18	73	66	83	119
5	47	100	135	120
18	73	66	83	119
12	45	77	83	186
88	124	191	247	215
51	112	216	123	270
20	83	87	85	148
20	91	107	10	100
12	77	162	46	48
57	87	110	132	89
58	283	309	288	23o
0	121	206	214	257
40	323	370	333	310
51	65	107	181	210
33	104	119	153	188
23	56	70	114	98
30	197	193	209	200
42	93	144	141	222
10	86	395	140	160
8	60	58	95	85
0	118	148	147	146
54	121	196	185	179
0	167	211	183	191
61	148	216	213	300
50	143	188	232	198
130	178	284	323	302
115	141	192	240	245
144	352	419	493	446
131	165	199	230	250
126	115	130	130	140
115	141	192	240	245
169	208	352	414	379
132	204	207	243	262
186	246	260	222	357
28	212	142	114	53
		Mittelwerte:		
58	139	185	186	202

Tab. 1 FSH-Rohwerte gesunde Jungen

Gruppe 2
Gesunde Mädchen =Konstitutioneller Minderwuchs n=17
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
21	140	380	305	466
25	500	1400	1200	670
14	135	260	410	460
0	150	300	475	327
85	210	310	440	365
125	366	451	334	320
53	90	143	107	125
70	190	320	325	345
18	48	27	27	13
85	135	230	310	350
49	154	255	367	363
64	242	132	121	387
35	117	175	182	237
135	219	499	777	635
246	365	393	336	459
152	248	304	359	381
162	315	334	410	320
		Mittelwerte:		
79	213	348	381	366

Tab. 2 FSH-Rohwerte gesunde Mädchen

Gruppe 3
Hypophysaerer Minderwuchs - Jungen n=10
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
115	249	287	302	320
34	36	51	90	45
20	35	75	125	25
36	49	52	54	75
69	87	110	201	216
15	86	98	140	191
50	57	100	125	125
13	86	81	114	149
14	48	72	880	120
0	150	160	166	181
		Mittelwerte:		
37	88	109	220	145

Tab. 3 FSH-Rohwerte bei hypophysaerem Minderwuchs-Jungen

Gruppe 4
Hypophysaerer Minderwuchs - Mädchen n=13
Minuten nach Stiumulation

0	10	20	30	60
100	380	350	385	375
103	195	207	172	184
74	220	398	308	412
46	90	137	128	122
25	45	51	75	65
38	80	415	153	161
40	50	60	97	128
0	0	1	43	35
0	95	30	500	730
10	167	190	490	720
289	347	376	413	545
0	45	35	32	25
14	111	90	77	59
		Mittelwerte:		
57	140	180	221	274

Tab. 4 FSH-Rohwerte bei hypophysaerem Minderwuchs-Mädchen

Gruppe 5
Hochwüchsige Mädchen - ohne Therapie n=13
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
315	535	485	490	520
205	160	228	179	284
65	135	230	247	259
63	141	231	211	245
392	126	312	544	628
0	16	26	0	0
167	163	221	298	407
157	128	148	256	138
20	0	0	22	15
107	126	146	131	126
15	16	5	21	15
163	146	153	192	152
73	78	97	116	206
		Mittelwerte:		
134	136	175	200	230

Tab. 5 FSH-Rohwerte bei konstitutionellem Hochwuchs Mädchen ohne Therapie

Gruppe 6
Hochwüchsige Mädchen - unter Therapie n= 9

Minuten nach Stimulation				
0	10	20	30	60
10	20	4	8	6
0	0	13	0	14
55	78	82	121	157
0	21	21	24	50
12	13	13	10	8
109	119	173	195	200
0	15	0	17	22
0	0	0	0	20
32	30	60	96	70
		Mittelwerte:		
24	33	41	52	61

Tab. 6 FSH-Rohwerte bei konstitutionellem Hochwuchs Mädchen unter Therapie

Gruppe 7
Pubertas praecox - bei Mädchen n=12

Minuten nach Stimulation				
0	10	20	30	60
30	92	91	164	124
251	293	472	655	673
131	133	175	151	96
46	56	186	187	290
73	258	250	305	420
205	319	398	352	313
151	220	315	277	277
10	55	115	180	180
37	150	195	261	284
159	413	498	514	117
90	128	189	258	355
54	129	145	177	177
		Mittelwerte:		
103	187	252	240	275

Tab. 7 FSH-Rohwerte bei Pubertas praecox - Mädchen

Gruppe 8
Turner-Syndrom
Minuten nach Stimulation n=1o

0	10	20	30	60
1288	656	764	1305	1437
1887	2270	2134	2207	2255
130	238	179	140	479
1933	3116	3273	2950	2602
915	2075	2065	2095	2170
202	555	1070	1140	1825
297	438	510	758	806
15	49	100	123	134
3239	5502	5629	5965	6017
8o1	1031	1010	1789	993
		Mittelwerte:		
1070	1593	1673	1897	1871

Tab. 8 FSH-Rohwerte bei Turner-Syndrom

B LH-Werte gemessen in ng/ml

Gruppe 1
Gesunde Jungen = Konstitutioneller Minderwuchs n=34

Minuten nach Stimulation				
0	10	20	30	60
15	45	59	58	31
7	77	69	84	57
11	62	65	80	50
30	54	59	61	46
10	20	21	24	14
6	58	60	55	32
15	137	176	163	177
0	45	39	41	32
21	50	43	53	53
23	50	51	52	40
11	34	31	37	12
5	41	45	42	24
3	50	57	50	40
22	50	47	49	29
5	32	35	40	20
6	22	33	34	24
6	15	18	17	19
30	73	52	60	51
8	51	33	47	37
16	54	49	37	31
0	24	33	25	24
18	52	43	42	835
6	39	47	47	33
6	33	46	52	42
14	24	34	37	34
0	30	30	42	16
0	45	59	58	32
6	43	59	80	67
16	111	147	162	115
13	75	76	117	53
23	37	57	55	72
17	59	36	96	51
6	35	27	37	34
17	62	59	40	27
		Mittelwerte:		
13	50	53	57	67

Tab. 9 LH-Rohwerte gesunde Jungen

Gruppe 2
Gesunde Mädchen = Konstitutioneller Minderwuchs n=17

Minuten nach Stimulation 0	10	20	30	60
21	140	380	305	466
25	500	1400	1200	670
14	135	260	410	460
0	150	300	475	327
85	210	310	440	365
125	366	451	334	320
53	90	143	107	125
70	190	320	325	345
18	48	27	27	13
85	135	230	310	350
49	145	255	367	363
64	242	132	121	387
35	117	175	182	237
135	219	499	777	635
246	365	393	336	459
152	248	304	359	381
162	315	334	410	320
		Mittelwerte:		
79	213	348	381	366

Tab. 10 LH-Rohwerte gesunde Mädchen

Gruppe 3
Hypophysaerer Minderwuchs - Jungen n=10

Minuten nach Stimulation 0	10	20	30	60
115	249	287	302	320
34	36	51	90	45
20	35	75	125	25
36	49	52	54	75
69	87	110	201	216
15	86	98	140	191
50	87	100	125	125
13	86	81	114	149
14	48	72	880	120
0	150	160	166	181
		Mittelwerte:		
37	91	109	220	145

Tab. 11 LH-Rohwerte bei hypophysaerem Minderwuchs-Jungen

Gruppe 4
Hypophysaerer Minderwuchs -Mädchen n=13
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
100	380	350	385	375
103	195	207	172	184
74	220	398	308	412
46	90	137	128	122
25	45	51	75	65
38	80	415	153	161
40	50	60	97	128
0	0	1	43	35
0	95	30	500	730
10	167	190	490	720
289	347	376	413	545
0	45	35	32	25
14	111	90	77	59
		Mittelwerte:		
57	111	180	221	274

Tab. 12 LH-Rohwerte bei hypophysaerem Minderwuchs-Mädchen

Gruppe 5
Hochwüchsige Mädchen - ohne Therapie n=13
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
315	535	485	490	520
205	160	228	179	284
65	135	230	247	259
63	141	231	211	245
392	126	312	544	628
0	16	26	0	0
167	163	221	298	407
157	128	148	256	138
20	0	0	22	15
107	126	146	131	126
15	16	5	21	15
163	146	153	192	152
73	78	97	116	206
		Mittelwerte:		
134	136	175	208	230

Tab. 13 LH-Rohwerte bei konstitutionellem Hochwuchs Mädchen ohne Therapie

Gruppe 6
Hochwüchsige Mädchen - unter Therapie n=9
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
10	20	4	8	6
0	0	13	0	14
55	78	82	121	157
0	21	21	24	50
12	13	13	10	8
109	119	173	195	200
0	15	0	17	22
0	0	0	0	20
32	30	60	96	70
		Mittelwerte:		
24	33	41	52	61

Tab. 14 LH-Rohwerte bei konstitutionellem Hochwuchs Mädchen unter Therapie

Gruppe 7
Pubertas praecox - bei Mädchen n=12
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
30	92	91	164	124
251	293	472	655	673
131	133	175	151	96
46	56	186	187	290
73	258	250	305	420
205	319	398	352	313
151	220	315	277	277
10	55	115	180	18o
37	150	195	261	284
159	413	498	514	117
90	128	189	258	355
54	129	145	177	177
		Mittelwerte:		
103	187	252	290	275

Tab. 15 LH-Rohwerte bei Pubertas praecox - Mädchen

Gruppe 8
Turner Syndrom n=11
Minuten nach Stimulation

0	10	20	30	60
1288	656	764	1305	1437
1887	2270	2134	2207	2255
130	238	179	140	479
1933	3116	3273	2950	2602
915	2075	2065	2095	2170
202	555	1070	1140	1825
297	438	510	758	806
15	49	100	123	134
3239	5502	5629	5965	6017
801	1031	1010	1789	993
0	10	20	20	35
		Mittelwerte:		
973	1449	1523	1681	1704

Tab. 16 LH-Rohwerte bei Turner-Syndrom

2.3 Durchführung des LH-RH-Testes

Die oben erwähnten 120 Kinder unterschiedlicher klinischer Diagnosen erhielten 50 $\mu g/m^2$ LH-RH intravenös appliziert. Blut wurde den Probanden vor der Injektion und 10, 20, 30 und 60 Minuten (T_1 - T_5) danach entnommen, um die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH als Antwort auf die Stimulation durch LH-RH bezogen auf die Zeit zu messen und die klinische Verdachtsdiagnose einem bestimmten Releasing-Hormon Antwort-Muster zuordnen zu können. Die Messung erfolgte mit dem Radioimmunoassay.

2.4 Vergleich der Gruppen untereinander

Um die unterschiedliche Antwort von FSH und LH unter LH-RH-Stimulation bei den einzelnen Erkrankungen zu untersuchen, wurden die pathologischen Gruppen mit den sogenannten Normgruppen und auch untereinander verglichen. Dabei erstreckte sich der Vergleich nur auf physiologisch vergleichbare Kollektive. Somit ergaben sich folgende Konstellationen:

Konst. Minderwuchs bei Jungen und hypophysärer Minderwuchs bei Jungen

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und konst. Minderwuchs bei Jungen

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und konst. Hochwuchs bei Mädchen (ohne Therapie)

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und konst. Hochwuchs bei mädchen (unter Therapie)

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und Pubertas praecox bei Mädchen

Konst. Minderwuchs bei Mädchen und Turner's Syndrom (x,o)

Hypophysärer Minderwuchs bei Jungen und hypophysärer Minder_wuchs bei Mädchen

Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konst. Hochwuchs bei Mädchen (ohne Therapie)

Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konst. Hochwuchs bei Mädchen (unter Therapie)

Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und Turner's Syndrom

Konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie und

Konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie

Konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie und Turner's Syndrom

Konst. Hochwuchs bei Mädchen mit Therapie und Turner's Syndrom

Konst. Minderwuchs bei Jungen und Pubertas praecox

2.5 Methoden des Vergleichs

Wie oben beschrieben, wurden folgende Kurvenparameter berechnet:

1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen
2. Maximale Ordinate (MAX)
3. Increment (= Differenz Maximum - Basalwert) (INK)
4. Increment % (= Increment durch Basalwert) (INK %)
5. Steigung zum Maximum ($Konzentration_{MAX} - Konz._{Basal}$)/$t_{MAX}$)
6. Fläche bis zum Maximum
7. Gesamtfläche bis 60 min.(sog. cumulative response)

2.6 Methode der statistischen Auswertung

Dem Vergleich lag die Vorstellung zugrunde, daß sich die

Kurven der verschiedenen pathologischen Zustandsbilder chrakteristisch und statistisch nachweisbar von den sogenannten Normgruppen unterscheiden. Für jede dieser Gruppen und für jeden Probanden lagen die FSH- und LH-Werte nach LH-RH Stimulation zu 5 verschiedenen Zeitpunkten vor: 0, 10, 20, 30, 60 min. (T_1 - T_5). Die größte Gruppe bestand aus 35, die kleinste aus 9 Individuen.

2.6.1 Die unter 2.5 angegebenen Parameter wurden auf ihren Verteilungstyp hin analysiert. Wegen der kleinen Gruppengroßen wurde hierzu der Schnelltest nach PEARSON und STEPHANS (1964) verwandt. Es wurde festgestellt, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Normalverteilung gegeben war. Auch die logarithmische Transformation und die Verwendung "normalisierter" Werte, z.B. C_t / C_{max} ergab keine Normalverteilung. Daher schieden parametrische Verfahren aus. Somit konnten weder varianz- noch regressionsanalytische Verfahren zur Anwendung kommen. Eine Steigerung der Stichprobengröße dürfte hier insgesamt entscheidend weiterhelfen. Neben dem Vergleich der Einzelparameter wurden noch die Einzelkonzentrationen an allen 5 Meßpunkten miteinander verglichen. Dies geschah mit der Behauptung, daß gleiche Kollektive hierbei zu keinem Zeitpunkt signifikante Konzentrationsunterschiede aufweisen.

2.6.2 Als geeignetes Testverfahren wurde der U - Test von Mann und Whitney angewandt.
Beim direkten Vergleich der Medianwerte zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten wurde davon ausgegangen, daß in ihrem Antwortverhalten auf LH-RH-Stimulation identische Gruppen sich an keinem Zeitpunkt unterscheiden dürfen. Bei der fünffachen Anwendung des U - Tests ergibt sich allerdings eine Erhöhung des Fehlerrisikos erster Art - es werden falsch signifikante Befunde erhoben - auf $1 - (1-0{,}01)^5$,

also auf 4,9%, wenn man bei den Einzeltests auf dem 1% - Niveau prüft.
Bei der Signifikanztestung der Einzelparameter Maxima, Fläche bis 60 Min., Increment, Steigung bis zum Maximum, Fläche bis zum Maximum, Increment % wurde auf dem 5% - Niveau geprüft, um die Ergebnisse mit dem fünffach angewandten U - Test auf identischem Fehlerniveau vergleichen zu können.

Fragestellung:
Mit dem beschriebenen Testverfahren soll nun herausgearbeitet werden, welche der oben erwähnten Kurvenparameter am besten verwendbar sind, die Kurvenverläufe der Gonadotropine FSH und LH nach LH-RH Stimulation bei den einzelnen Diagnosen statistisch signifikant zu chrakterisieren.

3 E R G E B N I S S E

3.1 Graphische Darstellung der Serumspiegel von FSH und LH

Die graphische Darstellung der FSH- und LH- Antwort nach intravenöser Gabe von 50 µg/m^2 LH-RH nach 0, 10, 20, 30, 60 Min. (T_1- T_5) ist aus folgenden Diagrammen zu ersehen. Aufgetragen wurden jeweils der Median und die 90% - Perzentile (Abb. 1 - 8).

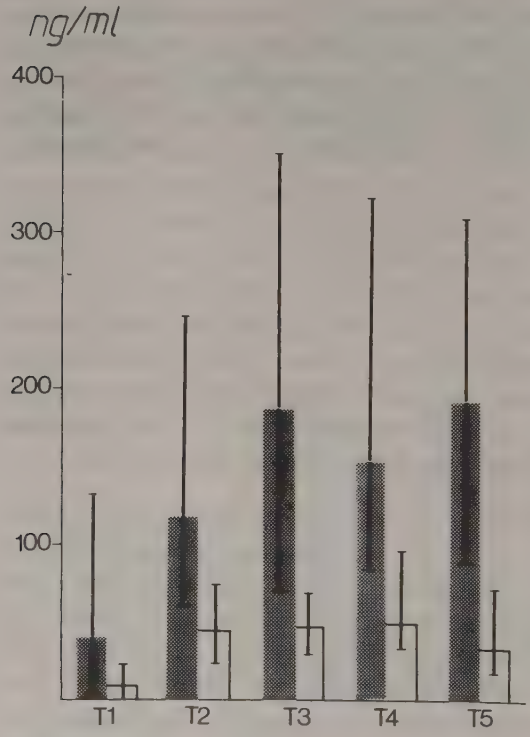


Abb. 1: Gruppe 1 (Konst. Minderwuchs bei Jungen)
Aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

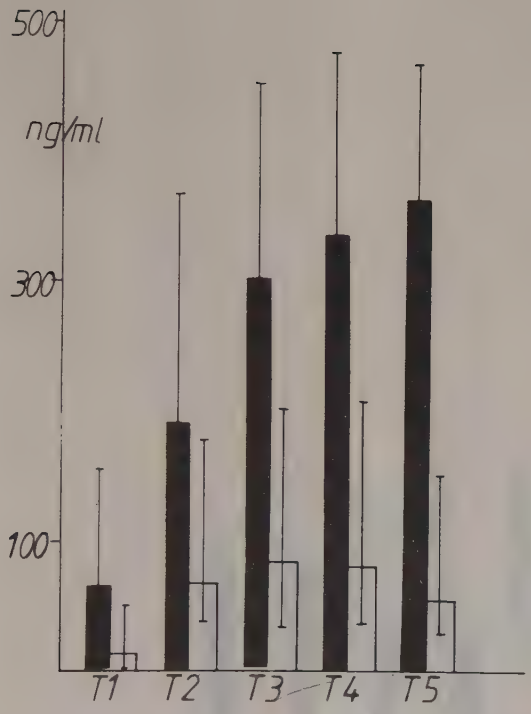


Abb. 2: Gruppe 2 (Konst. Minderwuchs bei Mädchen)
Aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

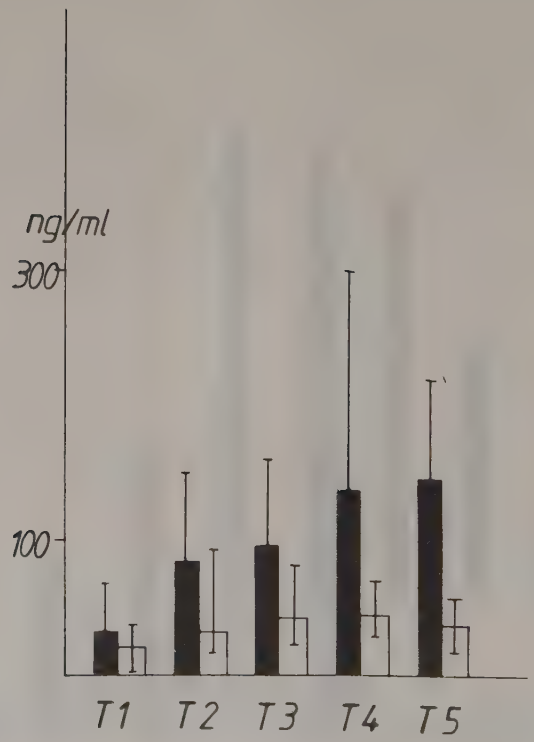


Abb. 3 : Gruppe 3 (Hypophysärer Minderwuchs bei Jungen)
Aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

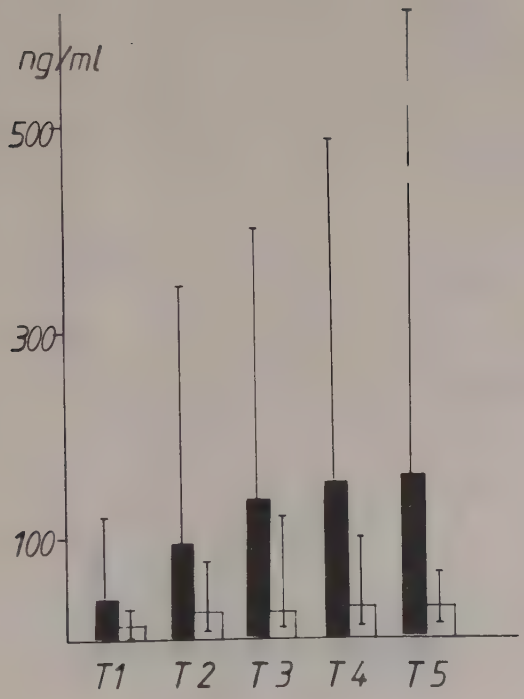


Abb. 4: Gruppe 4 (Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile schwarz: FSH, weiß: LH

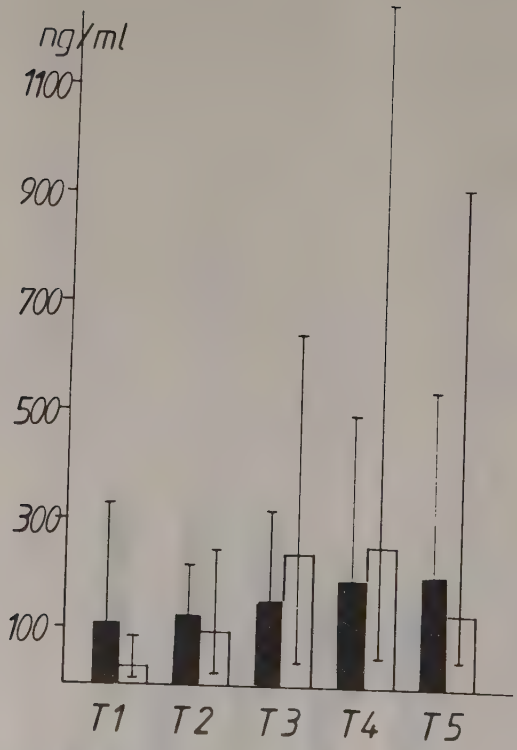


Abb. 5 : Gruppe 5 (Konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie)
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

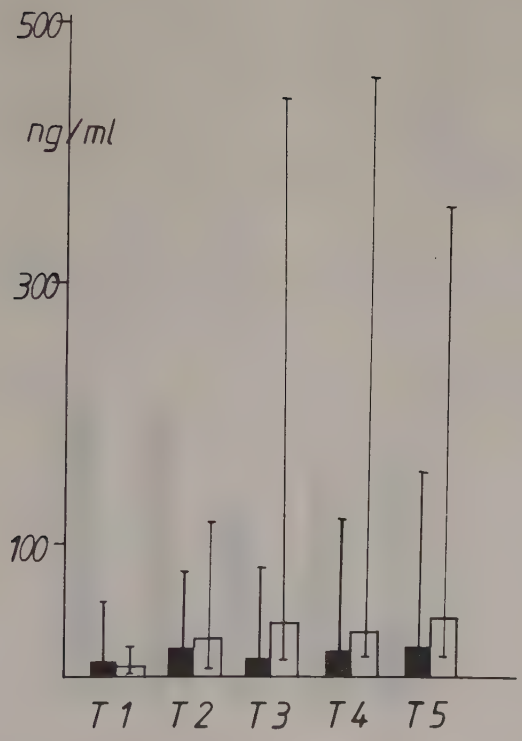


Abb. 6: Gruppe 6 (Konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie)
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

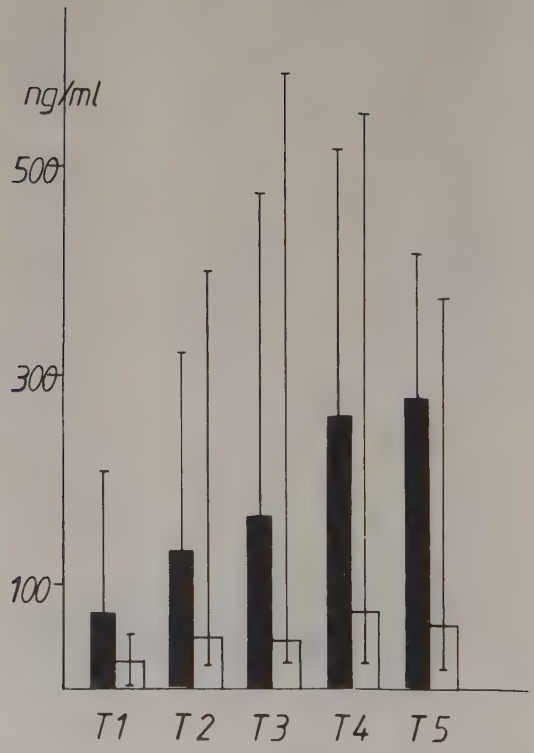


Abb. 7 : Gruppe 7 (Pubertas praecox)
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

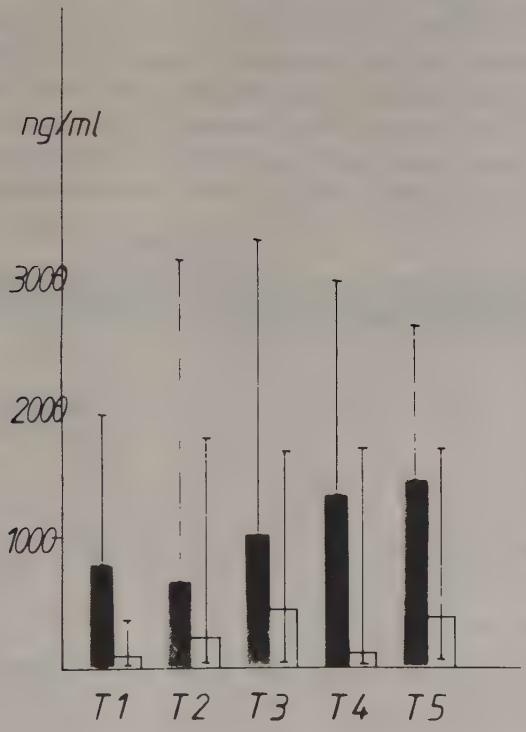


Abb. 8 : Gruppe 8 (Turner-Syndrom x,0)
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile
schwarz: FSH, weiß: LH

3.2 Vergleich der Kurvenverläufe nach verschiedenen Parametern

Die statistische Auswertung der Kurvenvergleiche erbrachte folgendes Ergebnis (siehe Tab. 17):

Gruppen	PARAMETER															
	U95%		U99%		Max		Inc		Fl60		Inc %		Stmax		Flmax	
	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh	fsh	lh
1◇2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	+	−
1◇3	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
1◇7	+	+	+	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−
2◇4	−	+	−	−	−	+	−	+	−	+	−	−	−	+	−	−
2◇5	−	+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	+
2◇6	+	+	+	−	+	−	+	−	+	−	−	−	+	−	+	−
2◇7	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
2◇8	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	−	+	+	−	+	+
3◇4	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−
4◇5	+	+	−	+	−	+	−	+	−	−	+	−	+	+	−	+
4◇6	+	−	+	−	+	−	+	−	+	+	−	−	+	−	−	−
4◇8	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	+	−	+	+	+	+
5◇6	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	+	−
5◇8	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	−	−	+	−	+	−
6◇8	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	−	+	−	+	+

Tab. 17: Signifikante Befunde beim Vergleich der Kurvenverläufe durch verschiedene Parameter
plus: signifikant; minus: nicht signifikant

Der Vergleich der Maxima auf dem 5%-Niveau bietet insgesamt 3 signifikante Befunde (1 für FSH, 2 LH) mehr als der Punkt-für-Punkt-Vergleich auf dem 1%-Niveau, bei dem der Fehler 1. Art 5 mal eingeht (α= 4,9%). Der Punkt-für-Punkt-Vergleich auf dem 5%-Niveau liefert 2 signifikante Befunde mehr für LH und 1 weniger für FSH. Dies dürfte auch auf die große Heterogenität der Gruppen zurückzuführen sein. Mit Ausnahme des Vergleichs der Gesamtflächen bis 60 min. bieten alle anderen Tests weniger signifikante Befunde. Ordnet man alle Tests nach der Anzahl der signifikanten Befunde, erhält man folgendes Bild (Tab. 18):

Testverfahren	U 95%	Max	Fläche 60	U99%	Increment	Steig.bis Max
Anzahl der signifikanten Befunde	20	19	17	16	15	13

Testverfahren	Fläche bis Max	Increment %
Anzahl der signifikanten Befunde	12	4

Tab. 18: Vergleich der Parameter nach Anzahl der signifikanten Befunde

Der U-Test auf dem 5%-Niveau, der nur zu Vergleichszwecken durchgeführt wurde, liefert wegen seines hohen α-Fehlers (α=22,6%) die meisten signifikanten Befunde. Das trennschärfste Verfahren, dem auch physiologisch gut interpretierbare Parameter zugrundeliegen, ist der Vergleich der Maxima und der Gesamtflächen bis 60 min. Danach folgt der U-Test auf dem 1%-Niveau (α=4,9%), der allerdings den Nachteil hat, unanschaulich zu sein.

Prüft man die Ergebnisse dieses Tests auf Übereinstimmung mit den signifikanten Befunden der Maxima und Gesamtflächen bis 60 min., ergibt sich Folgendes (Tab. 19):

U 99% - Max = 4
U 99% - Fläche 60 = 11
Max - Fläche 60 = 6

Tab. 19: Vergleich von U-99-Test, Maxima und Fläche bis 60 min.

Der Vergleich von U 99% und den Maxima ergibt in 4 Fällen differente Resultate. U 99% und Gesamtflächen bis 60 min. widersprechen sich in 11 Fällen, Maxima und Flächen bis 60 min. in 6 Fällen.

Der Vergleich der Maxima ist somit das Verfahren, das am wenigsten widersprüchliche Resultate liefert, bezogen auf die Ergebnisse der anderen Verfahren. Dies gilt allerdings mit der Einschränkung, daß sich das Bild bei größeren Gruppen noch verändern kann.

3.3 Signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf beim U 99%-Test

3.3.1 FSH

a) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt für diese beiden Kollektive signifikante Unterschiede in den Zeitpunkten T_1, T_2 und T_5 auf. Eine signigikante Trennung dieser beiden Gruppen wird auch beim Vergleich nahezu aller anderen Parameter erreicht. Nur der Test mit dem Increment % zeigt keine signifikante Differenz (siehe Tab. 17).

Die graphische Darstellung des Vergleichs beider Gruppen, ausgedrückt durch den Median und die 90%-Perzentile, zeigt Abb. 9 . Augenscheinlich sind deutlich erhöhte Werte für FSH beim konstitutionellen Minderwuchs der Mädchen.

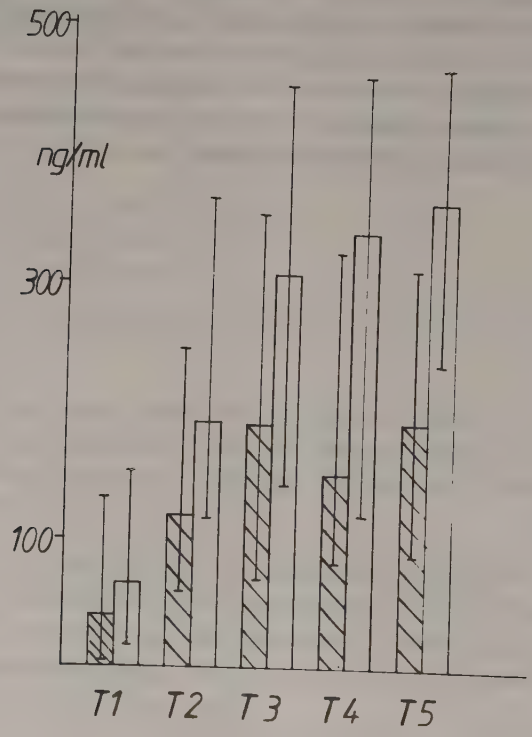


Abb. 9 : Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Jungen und Mädchen
schraff.: Jungen, weiß: Mädchen
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

b) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und hypophysärer Minderwuchs bei Jungen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau erbringt keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich dieser beiden Gruppen. Auch mit keinem anderen der erwähnten Testverfahren ist eine solche Untercheidung zu erzielen.
Die graphische Darstellung des Vergleichs dieser Gruppen nach Median und 90%-Perzentile zeigt Abb. 10.

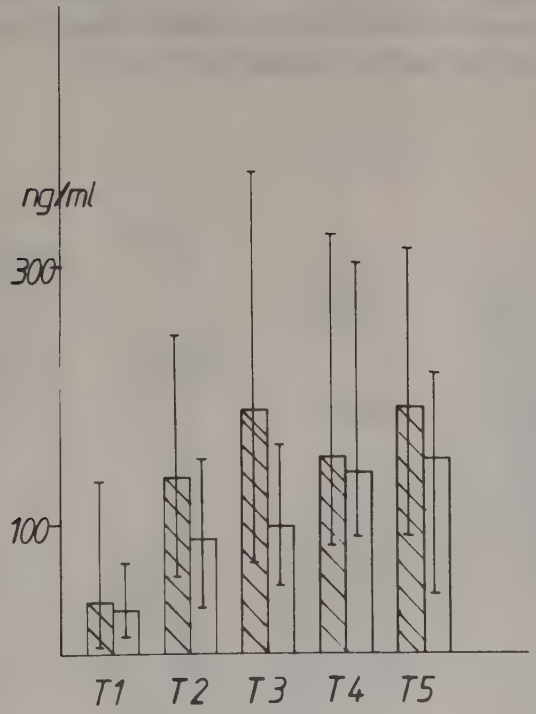


Abb. 10: Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Jungen und hypophys. Minderwuchs bei Jungen schraff.: konst. weiß: hypophys.
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

c) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und Pubertas praecox

Der U-99%-Test zeigt signifikante Befunde beim Vergleich dieser Gruppen an den Zeitpunkten T_2 und T_3. Unterschieden werden können diese Kollektive auch durch den U-Test auf dem 95%-Niveau, dem Vergleich der Maxima und der Fläche bis 60 Min. Der Vergleich über die anderen Parameter bestätigt dieses Ergebnis nicht. Die graphische Darstellung dieses Vergleichs ist mit Median und 90%-Perzentile aus Abb. 11 ersichtlich. Man findet hier einen höheren Wert für FSH an den späten Meßpunkten T_4 uns T_5.

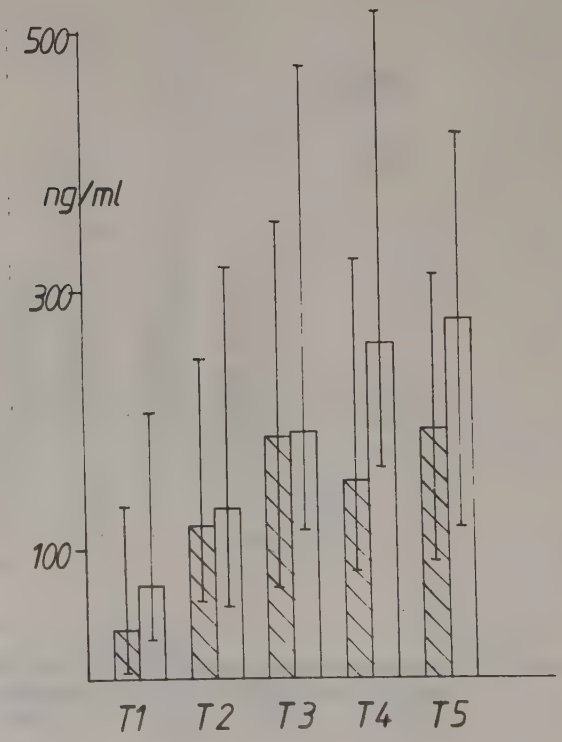


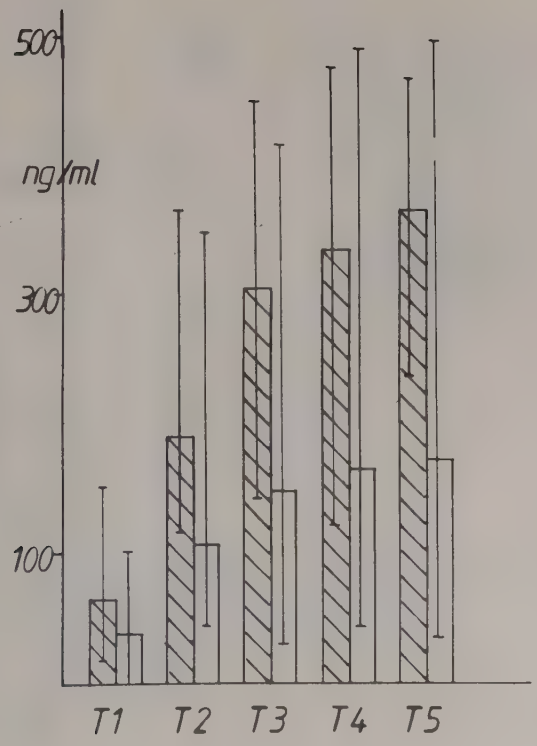
Abb. 11 :

Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Jungen und Pubertas praecox schraff.: konst. Minderwuchs, weiß: Pubertas praecox aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

d) Konstitutioneller und hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau ergibt an keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Diese Tatsache bestätigen auch alle anderen Testverfahren. Die graphische Darstellung dieses Vergleichs nach Median und 90%-Perzentile zeigt Abb. 12. Bemerkenswert sind hier die deutlich niedrigeren Medianwerte beim hypophysären Minderwuchs. In den Werten der 90%-Perzentile gleichen sich die Gruppen jedoch nahezu.

Abb. 12 :
Vergleich der FSH-Werte bei konst. (schraff.) und hypophys. Minderwuchs (weiß) bei Mädchen aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



e) Konstitutioneller Minderwuchs und konstitutioneller Hochwuchs ohne Therapie bei Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt keinen signifikanten Unterschied an einem Meßpunkt. Dieses Ergebnis zeigen ebenso der U-Test auf dem 95%-Niveau wie die Steigung und Fläche bis zum Maximum. Die anderen Tests unterscheiden die beiden Gruppen signifikant.
Die graphische Darstellung dieses Vergleichs zeigt Abb. 13. Man findet ein erhöhtes FSH im Medianwert für den konstitutionellen Minderwuchs; dagegen liegt die 90%-Perzentile beim konstitutionellen Hochwuchs zu den Zeitpunkten T_4 und T_5 höher.

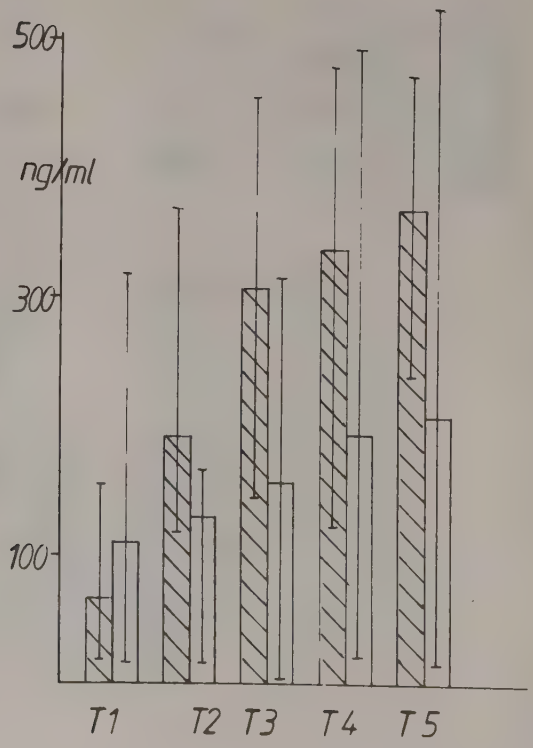


Abb. 13:
Vergleich der FSH-Werte bei konst.Minderwuchs (schraff) und konst. Hochwuchs ohne Therapie (weiß) bei Mädchen aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

f) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs unter Therapie

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt einen signigfikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf, und zwar an allen Zeitpunkten T_1 - T_5. Dieses Ergebnis bestätigen auch die übrigen Tests, außer dem Increment %, der keinen signifikanten Unterschied aufweist. Die graphische Darstellung (Abb. 14) erläutert dieses Ergebnis. Im Gegensatz zum konstitutionellen Minderwuchs liegen die FSH-Werte beim therapierten konstitutionellen Hochwuchs extrem niedrig.

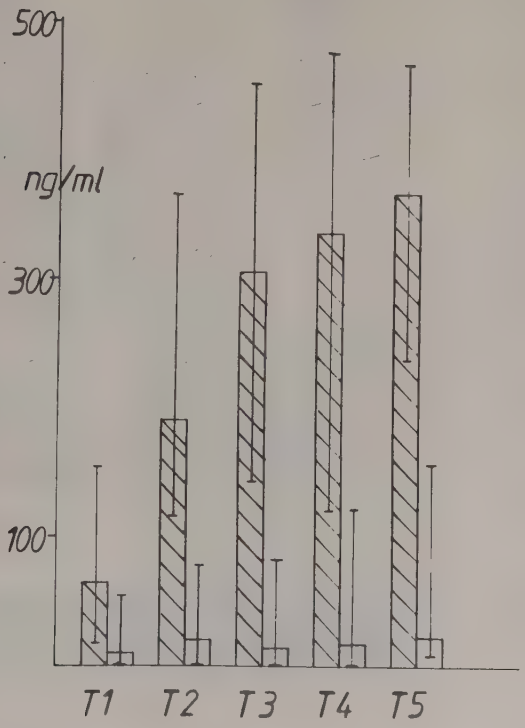


Abb. 14:
Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schraff.) und konst. Hochwuchs unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

g) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und Pubertas praecox

Der U-99%-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied auf. Auch die andern Tests erbringen dieses Ergebnis. In der graphischen Darstellung (Abb. 15) finden sich überwiegend niedrigere Medianwerte für FSH bei Pubertas praecox, die Werte der 90%-Perzentile variieren unterschiedlich.

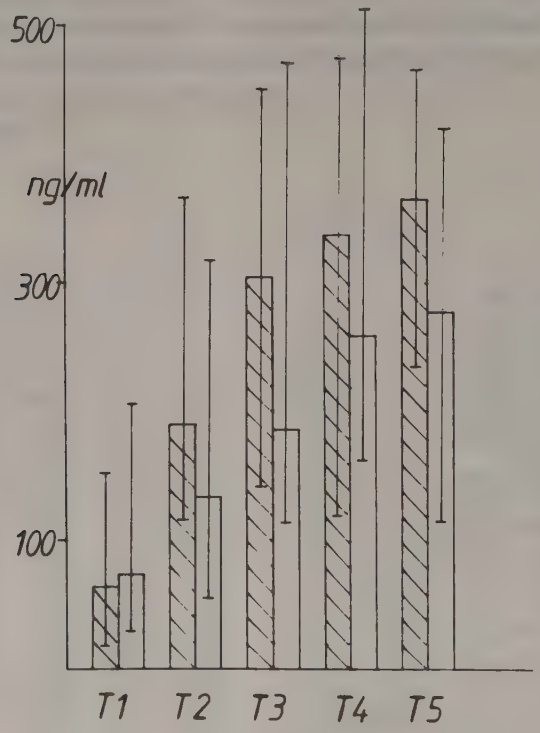


Abb. 15: Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schraff.) und Pubertas praecox (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

h) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und Turner-Syndrom

Der U-99%-Test ergibt signifikante Unterschiede an den Meßpunkten T_1 und T_5. Von den anderen durchgeführten Tests zeigen lediglich Increment und Increment % keine signifikanten Unterschiede. Im Schaubild findet man an allen Meßpunkten deutlich erhöhte Werte für FSH beim Turner-Syndrom, wie es beim hypergonadotropen Hypogonadismus zu erwarten ist (Abb. 16). Interessanterweise ist der Unterschied im U-99%-Test nur an zwei Meßpunkten signifikant.

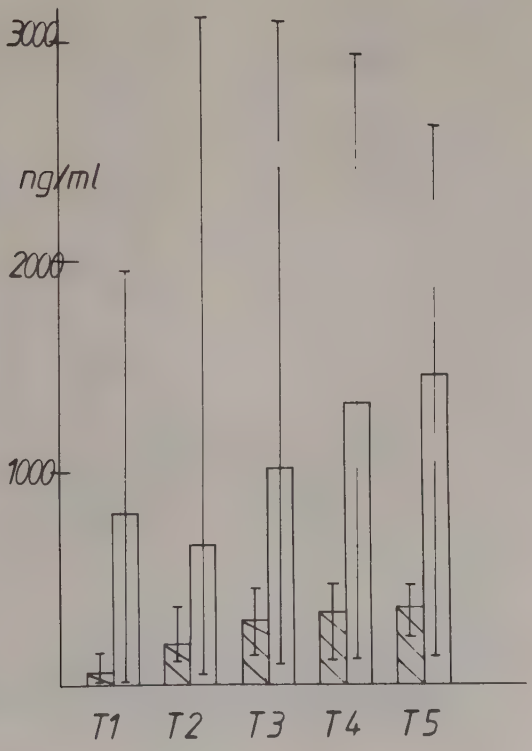


Abb. 16:
Vergleich der FSH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schraff) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

i) Hypophysärer Minderwuchs bei Jungen und bei Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Von den anderen Tests erbringt nur die Bestimmung der Maxima einen signifikanten Befund. In Abb. 17 findet man nahezu identische Medianwerte, wodurch das mit den Tests erbrachte Ergebnis veranschaulicht wird.

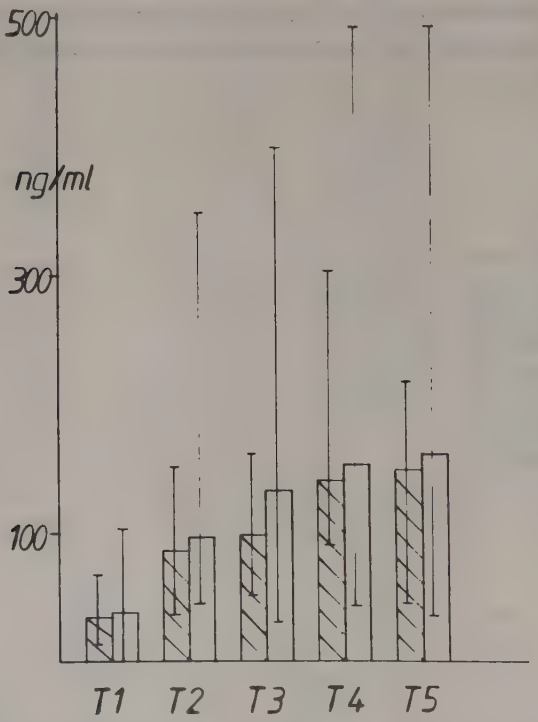
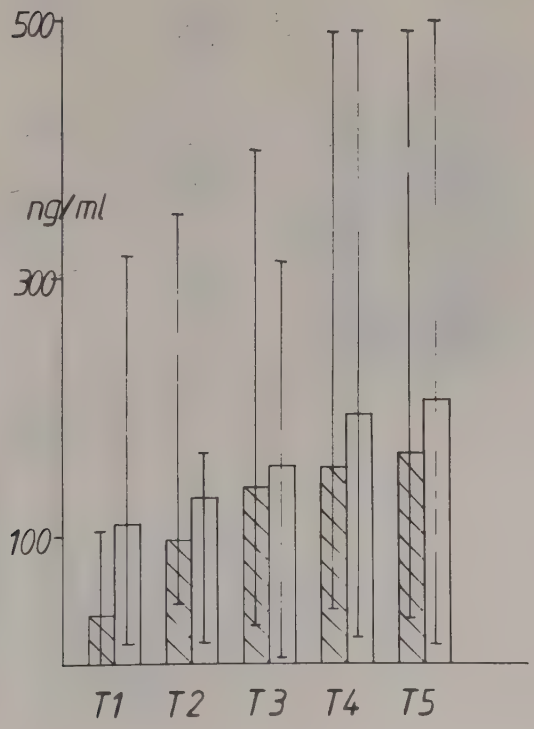


Abb. 17 : Vergleich der FSH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Jungen (schraff.) und Mädchen (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

j) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie

Der U-99%-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied. Auf dem 95%-Niveau zeigt der U-Test jedoch eine signifikante Differenz der FSH-Werte beider Gruppen. Ebenso ergeben das Increment % und die Steigung bis zum Maximum einen solchen Befund. Alle andern Tests verhalten sich wie der U-99%-Test. In Abb. 18 sind die Gruppen ebenfalls nicht charakteristisch zu unterscheiden.

Abb. 18:
Vergleich der FSH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schraff.) und konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



k) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie

Der U-99%-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T_4. Dieses Ergebnis bestätigen auch die anderen Tests, nur Increment % und die Fläche bis zum Maximum zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Nach Abb. 19 würde man beim U-99%-Test signifikante Unterschiede an allen Zeitpunkten erwarten, da sowohl die Mediane als auch die Werte der 90%-Perzentile für FSH beim konstitutionellen Hochwuchs unter Therapie an allen Meßpunkten deutlich niedriger sind als beim hypophysären Minderwuchs.

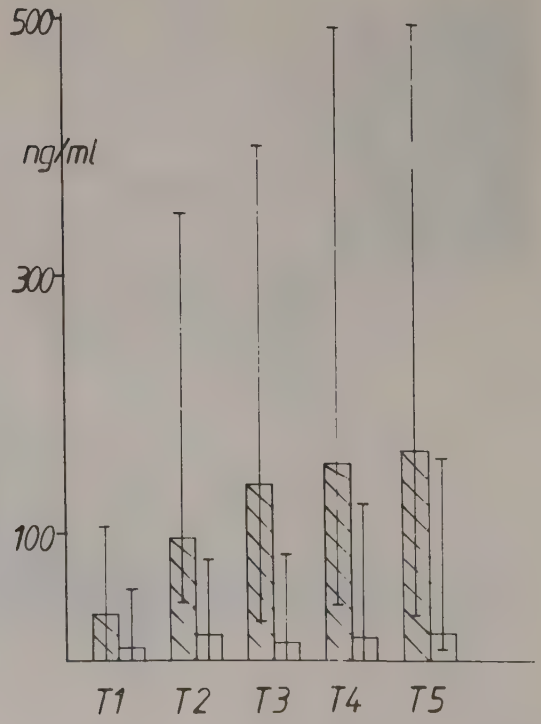
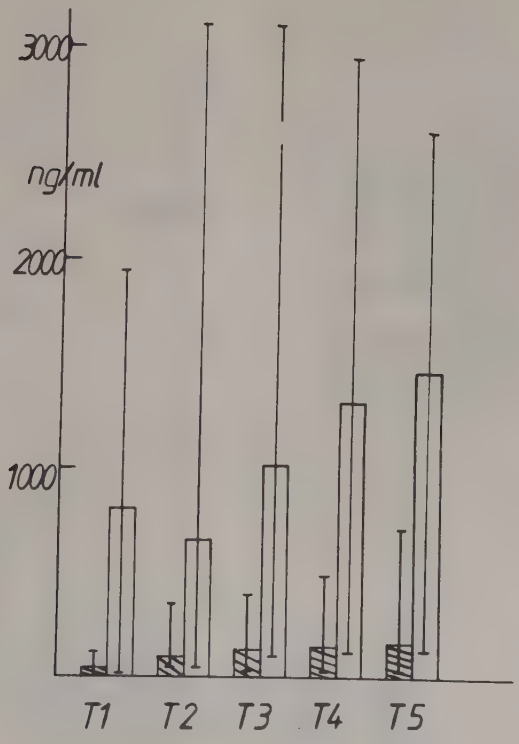


Abb.19 :
Vergleich der FSH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schraff.) und konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 9o%-Perzentile

1) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und Turner-Syndrom

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt signifikante Befunde beim Vergleich der beiden Gruppen an den Meßpunkten T_1, T_2 und T_5. Von den anderen durchgeführten Tests ergibt nur der Vergleich des Increments kein signifikantes Resultat. Auch in Abb. 20 findet man an allen Meßpunkten deutlich erhöhte Werte für FSH beim Turner-Syndrom, wie es beim hypergonadotropen Hypogonadismus zu erwarten ist.

Abb.20 :
Vergleich der FSH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schraff.) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



m) Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne und unter Therapie

Der U-99%-Test ergibt einen signifikanten Unterschied am Zeitpunkt T_1. Von den anderen Tests zeigen Increment, Increment % und Steigung bis zum Maximum keinen signifikanten Befund. Aus der graphischen Darstellung der FSH-Werte beider Gruppen (Abb. 21) würde man eigentlich erwarten, daß der U-99%-Test an allen Zeitpunkten signifikante Resultate liefert, da die Mediane und 90%-Perzentilen für FSH beim konstitutionellen Hochwuchs ohne Therapie deutlich höher sind als unter Therapie.

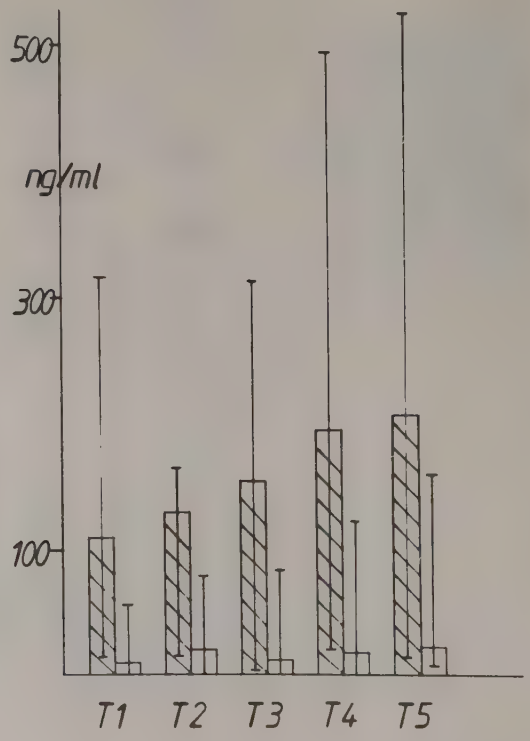


Abb. 21 :
Vergleich der FSH-Werte bei konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne (schraff.) und unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

n) Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie und Turner-Syndrom

Der U-Test mit dem 99%-Niveau zeigt signifikante Unterschiede an den Zeitpunkten T_2 und T_5. Ebenso finden sich bei den anderen Tests - mit Ausnahme des Increment % - signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Abb. 22 veranschaulicht die sehr viel geringeren FSH-Werte des konstitutionellen Hochwuchses ohne Therapie im Gegensatz zum Turner-Syndrom. Auch hier würde man erwarten, daß der U-99%-Test an mehreren Zeitpunkten signifikante Befunde findet als nur an zwei Punkten.

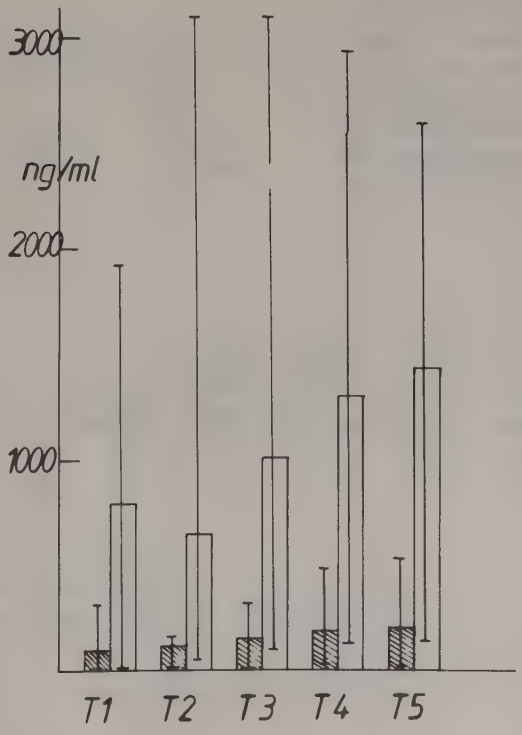
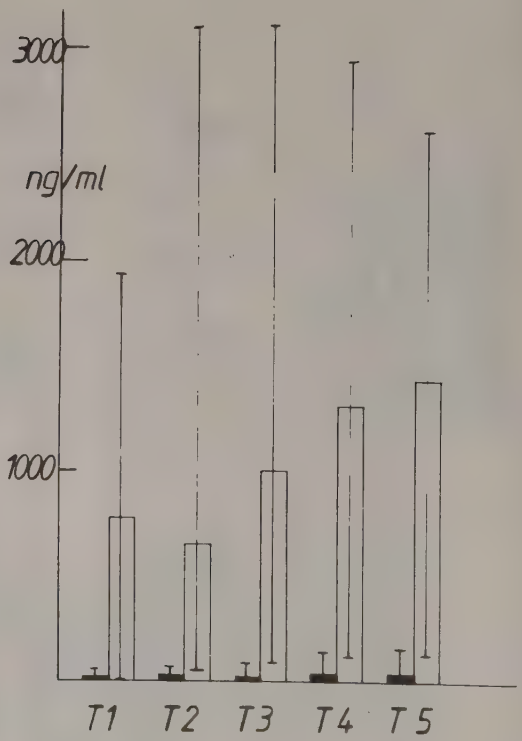


Abb. 22:
Vergleich der FSH-Werte bei konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie (schraff.) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

o) Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie und Turner-Syndrom

Der U-Test auf dem 99%-Niveau findet an allen Zeitpunkten T_1 - T_5 signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch die übrigen Tests - mit Ausnahme von Increment und Increment % - bestätigen dieses Ergebnis. Abb. 23 veranschaulicht die im Gegensatz zum Turner-Syndrom minimalen Werte des konstitutionellen Hochwuchses unter Therapie.

Abb. 23 :
Vergleich der FSH-Werte bei konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie (schwarz) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



3.3.2 LH

a) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt einen signifikanten Unterschied am Zeitpunkt T_5. Von den anderen Tests erbringen nur Increment % und die Fläche bis zum Maximum keine signifikanten Befunde. Abb. 24 veranschaulicht die etwas höheren LH-Werte in der Gruppe der Mädchen, die der U-Test jedoch nur am Zeitpunkt T_5 signifikant ausweist.

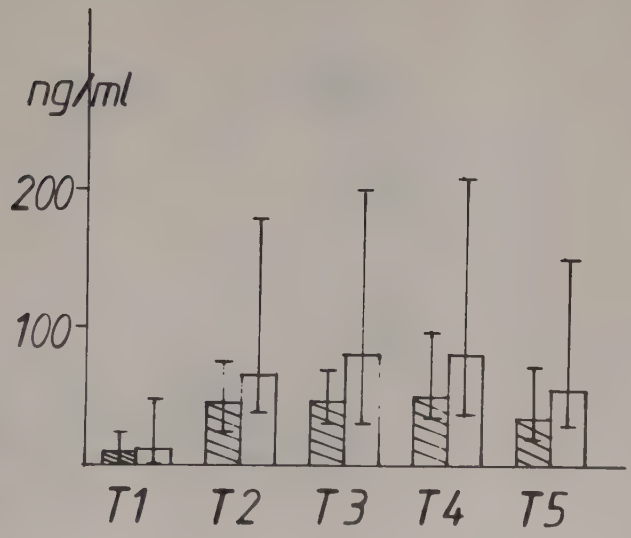


Abb. 24:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Jungen (schraff.) und Mädchen (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

b) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und hypophysärer Minderwuchs bei Jungen

Der U-99%-Test findet in keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Auch alle anderen durchgeführten Tests bestätigen dieses Resultat. Abb. 25 verdeutlicht die nahezu identischen LH-Werte beider Gruppen.

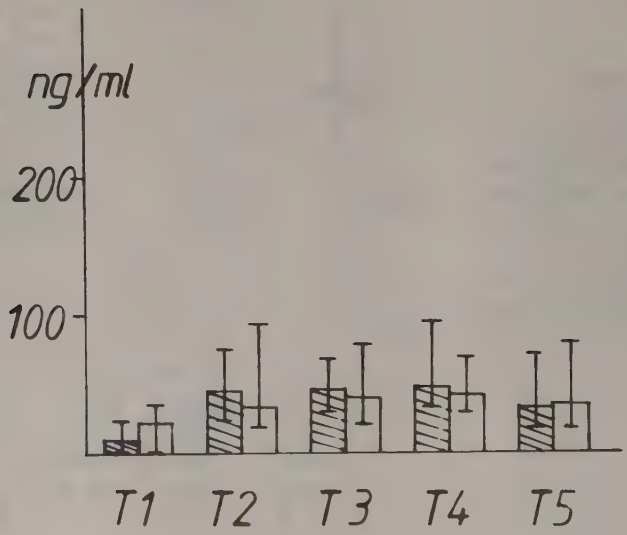


Abb. 25 : Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs (schraff.) und hypophys. Minderwuchs (weiß) bei Jungen
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

c) Konstitutioneller Minderwuchs bei Jungen und Pubertas praecox

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt einen signifikanten Unterschied an den Zeitpunkten T_3 und T_5. Von den anderen Tests bringt nur der U-95%-Test ein solches Resultat; alle anderen Tests finden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die graphische Darstellung der LH-Werte beider Gruppen veranschaulicht die nahezu identischen Medianwerte bei T_2 und T_3; andererseits aber auch die wesentlich höheren Werte der 90%-Perzentile für LH bei der Gruppe mit Pubertas praecox (Abb. 26).

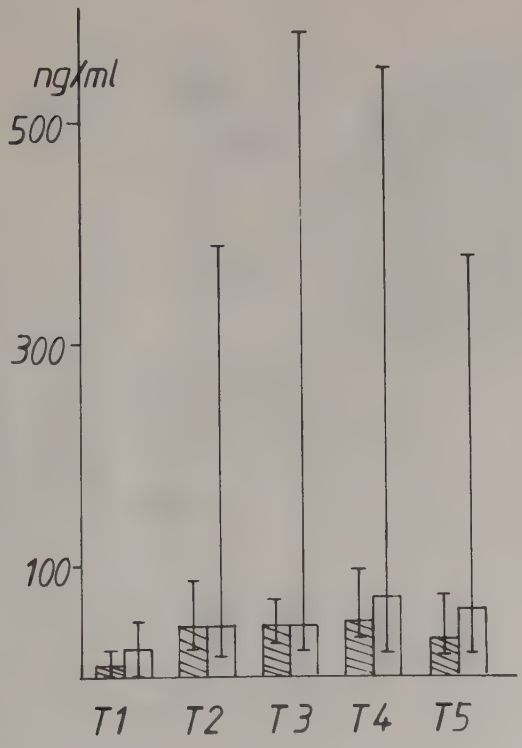


Abb. 26:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Jungen (schraff.) und Pubertas praecox (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

d) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen

Der U-Test auf dem 99%-Niveau bringt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Dieses Ergebnis bestätigen allerdings nur das Increment % und die Fläche bis zum Maximum. Die andern Tests finden einen signifikanten Unterschied. In Abb.27 zeigen sich deutlich höhere Werte für den konstitutionellen Minderwuchs ab Zeitpunkt T_2 sowohl für die Medianwerte von LH als auch die 90%-Perzentile.

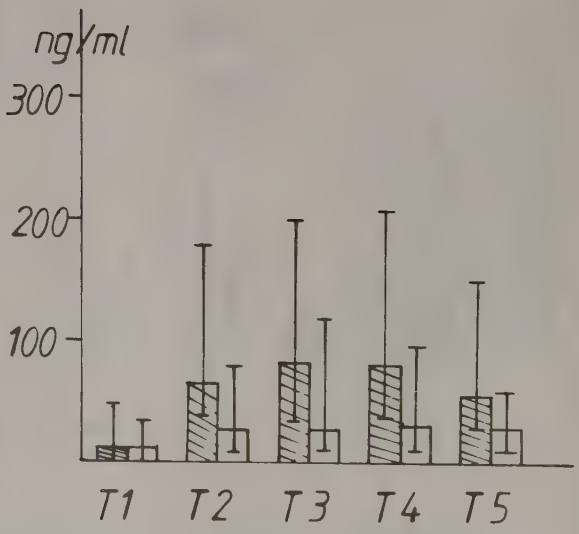
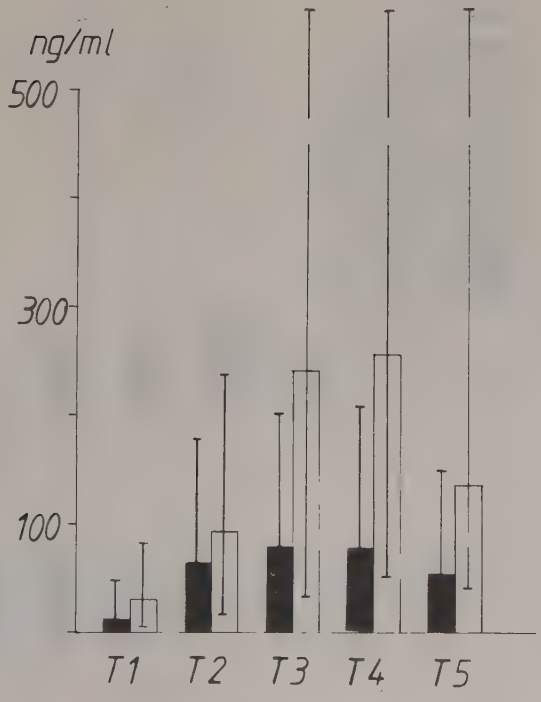


Abb. 27:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs (schraff) und hypophys. Minderwuchs (weiß) bei Mädchen aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

e) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie

Der U-99%-Test findet keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Außer dem Increment % finden alle anderen durchgeführten Tests jedoch eine signifikante Differenz. Abb. 28 verdeutlicht diese Tatsache durch die deutlich höheren Medianwerte und Werte der 90%-Perzentile für LH beim konstitutionellen Hochwuchs ohne Therapie. Der Unterschied ist besonders bei T_3 und T_4 zu beobachten.

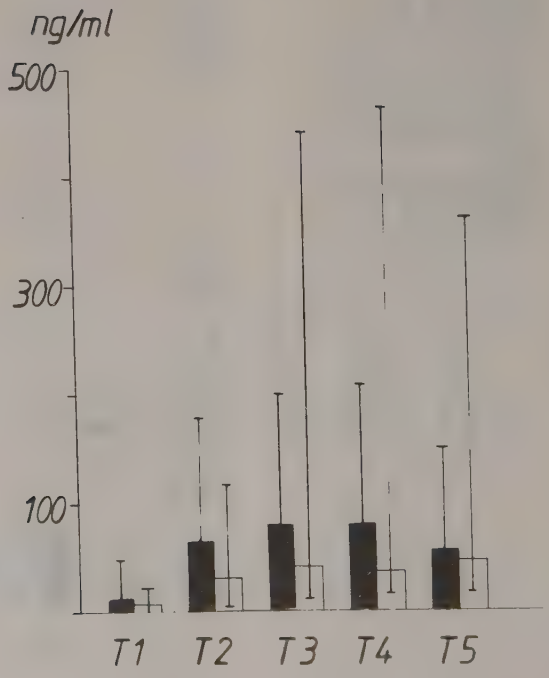
Abb. 28:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



f) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie

Der U-Test auf dem 99%-Niveau ergibt keinen signifikanten Unterschied. Ebenso verhalten sich auch die anderen Tests. Nur der U-95%-Test findet eine Signifikanz zwischen beiden Gruppen. In Abb. 29 findet man vor allem zu den späteren Zeitpunkten T_3 bis T_5 höhere Medianwerte für den konstitutionellen Minderwuchs, aber eine höhere 90%-Perzentile für LH beim konstitutionellen Hochwuchs unter Therapie.

Abb. 29:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile



g) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und Pubertas praecox

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ebenso verhalten sich alle anderen Tests. In Abb. 30 sieht man niedrigere Medianwerte, aber höhere Werte der 90%-Perzentile bei Pubertas praecox vor allem an den Zeitpunkten T_2 - T_4.

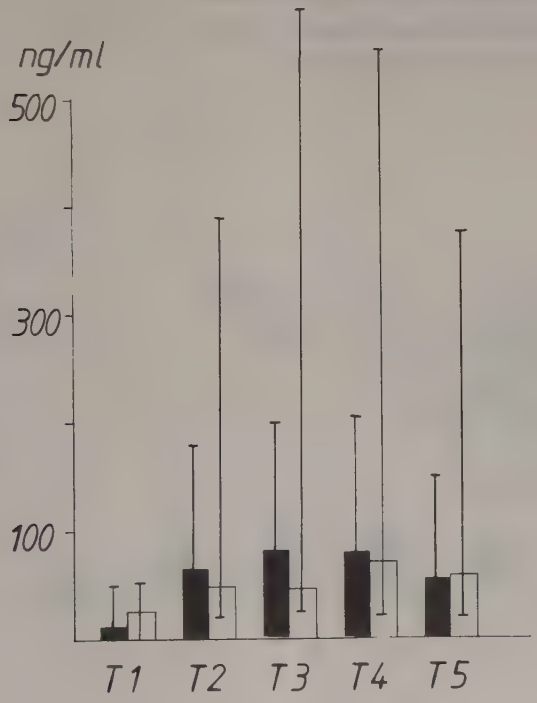


Abb. 30:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und Pubertas praecox (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

h) Konstitutioneller Minderwuchs bei Mädchen und Turner-Syndrom

Der U-99%-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen am Meßpunkt T_1. Von den anderen Tests zeigen nur noch der U-95%-Test, die Bestimmung der Maxima, das Increment % und die Fläche bis zum Maximum signifikante Befunde. Von Abb. 31 her würde man vor allem im U-99%-Test mehr signifikante Unterschiede erwarten, da sowohl die Medianwerte als auch die Werte der 90%-Perzentile beim Turner-Syndrom wesentlich höher liegen als beim konstitutionellen Minderwuchs.

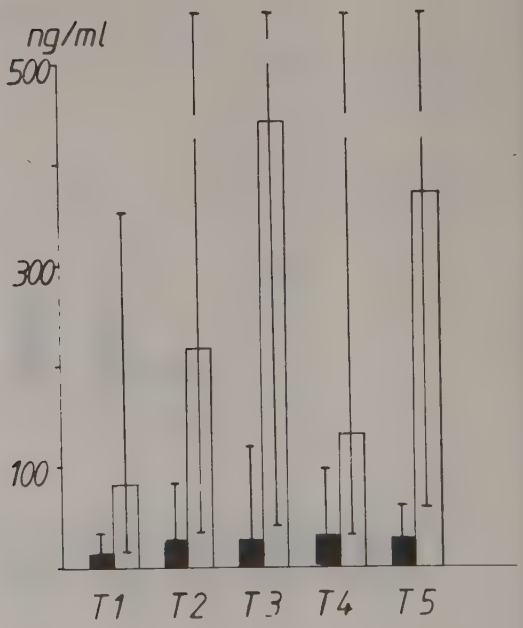


Abb. 31:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

i) Hypophysärer Minderwuchs bei Jungen und hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen

Der U-99%-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied. Von den anderen Tests ergibt nur die Fläche bis zum Maximum einen solchen Unterschied. Abb. 32 zeigt insgesamt niedrige Wertebereiche für beide Gruppen, wobei sich die Medianwerte und die 90%-Perzentile in ihrer Größenordnung in etwa entsprechen.

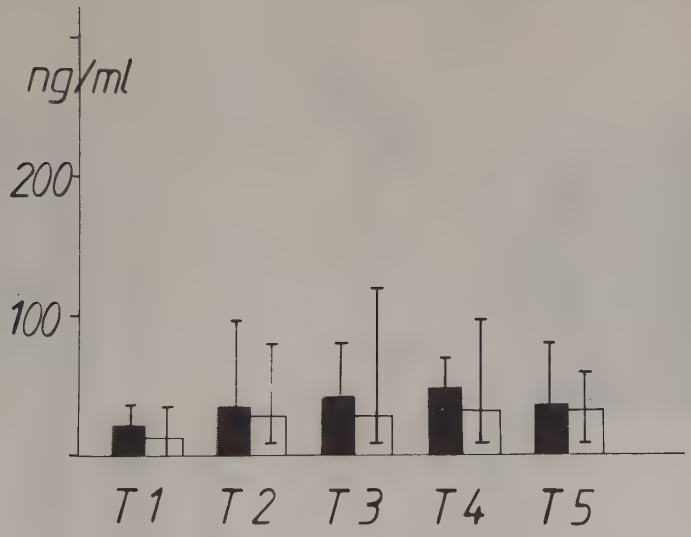


Abb. 32: Vergleich der LH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Jungen (schwarz) und hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

j) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie

Der U-Test auf dem 99%-Niveau ergibt ein signifikantes Resultat an den Zeitpunkten T_3, T_4 und T_5. Von den anderen Tests zeigen nur die Fläche bis zum Maximum und das Increment % keinen signifikanten Befund. Abb. 33 bestätigt das Ergebnis des U-Tests durch die deutlich höheren Medianwerte und Werte der 90%-Perzentile an den Punkten T_3 - T_5 beim konstitutionellen Hochwuchs ohne Therapie.

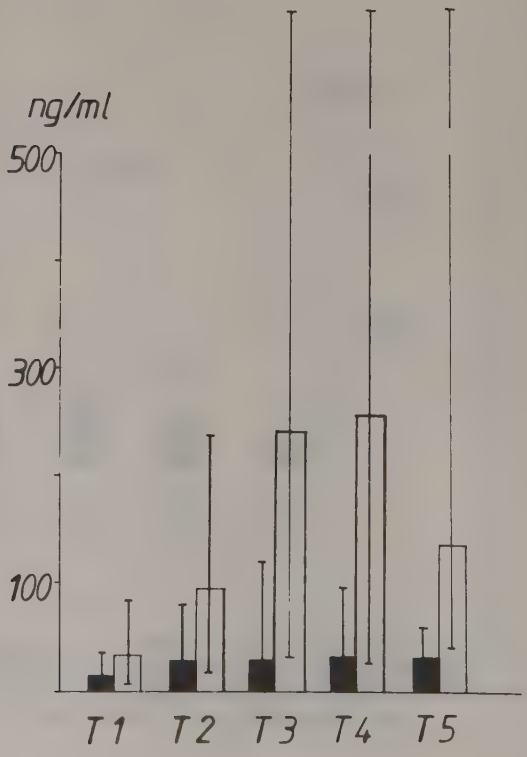


Abb. 33:
Vergleich der LH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

k) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Von den anderen durchgeführten Tests erbringt nur der Vergleich der Flächen bis 60 min. eine signifikante Differenz.
Abb. 34 zeigt etwa gleiche Medianwerte bei beiden Gruppen, aber eine deutlich höhere 90%-Perzentile beim konstitutionellen Hochwuchs unter Therapie.

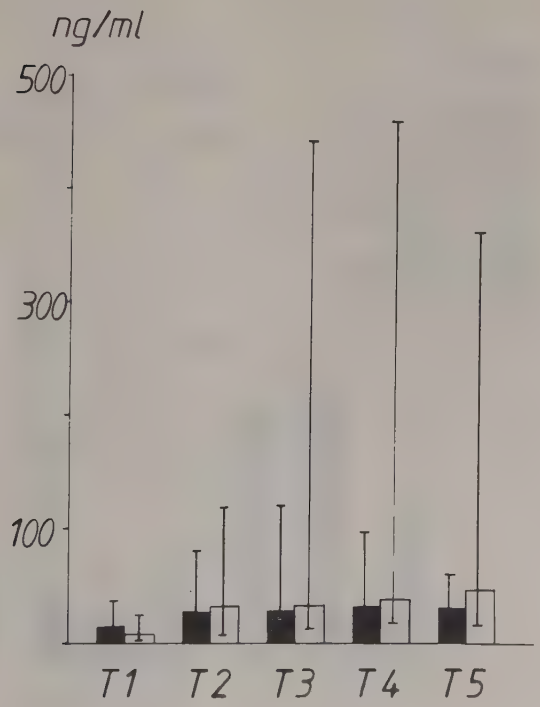


Abb. 34 :
Vergleich der LH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und konst. Hochwuchs bei Mädchen unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

1) Hypophysärer Minderwuchs bei Mädchen und Turner-Syndrom

Der U-Test auf dem 99%-Niveau zeigt signifikante Resultate an allen Meßpunkten T_1 - T_5. Nur die Fläche bis 60 min. und das Increment % bringen kein signifikantes Resultat. Die graphische Darstellung bestätigt das Ergebnis der U-99%-Tests (Abb. 35). Sowohl die Medianwerte als auch die Werte der 90%-Perzentile sind beim Turner-Syndrom deutlich höher als beim hypophysären Minderwuchs.

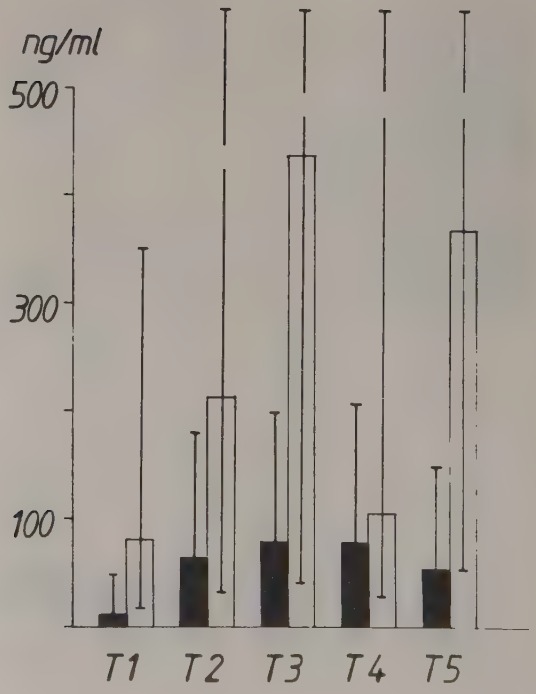


Abb. 35:
Vergleich der LH-Werte bei hypophys. Minderwuchs bei Mädchen (schwarz) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

m) Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie und unter Therapie

Der U-Test auf dem 99%-Niveau findet einen signifikanten Unterschied am Zeitpunkt T_1. Signifikante Differenzen zeigen auch der U-95%-Test, Bestimmung der Maxima und die Fläche bis 60 min., die anderen Parameter dagegen nicht. In Abb. 36 zeigen sich deutlich niedrigere Medianwerte beim Hochwuchs ohne Therapie; dagegen findet man einen so deutlichen Unterschied bei den Werten der 90%-Perzentile nicht.

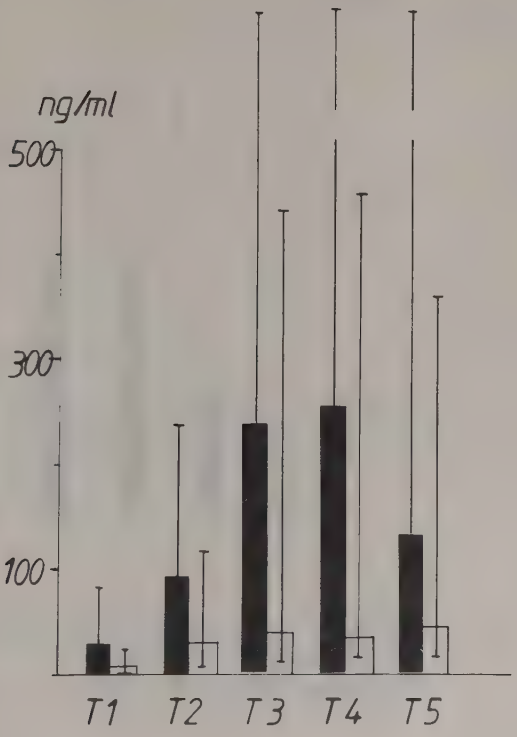


Abb. 36:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie (schwarz) und unter Therapie (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

n) Konstitutioneller Hochwuchs bei Mädchen ohne Therapie und Turner-Syndrom

Der U-99%-Test findet keinen signifikanten Unterschied. Ebenso verhalten sich auch die anderen Tests.
In Abb. 37 zeigen sich - außer am Zeitpunkt T_4 - höhere Mediane beim Turner-Syndrom. Die Werte der 90%-Perzentile liegen an den Zeitpunkten T_3 - T_5 relativ näher zusammen.

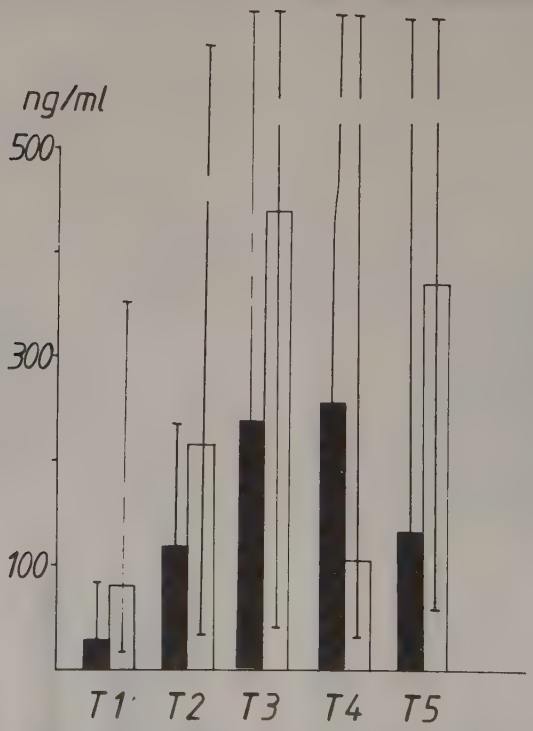


Abb. 37 Vergleich der LH-Werte bei konst. Hochwuchs bei Mädchen ohne Tehrapie (schwarz) und Turner-Syndrom (weiß)
aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

o) Konstitutioneller Hochwuchs unter Therapie bei Mädchen und Turner-Syndrom

Der U-Test auf dem 95%-Niveau zeigt signifikante Unterschiede an den Zeitpunkten T_1, T_2 und T_3. Von den anderen Parametern finden der U-95%-Test, die Bestimmung der Maxima, die Fläche bis 60 min. und die Steigung bis zum Maximum ebenso signifikante Befunde.
Abb. 38 zeigt in allen Zeitpunkten höhere Medianwerte und Werte der 90%-Perzentile für LH beim Turner-Syndrom.

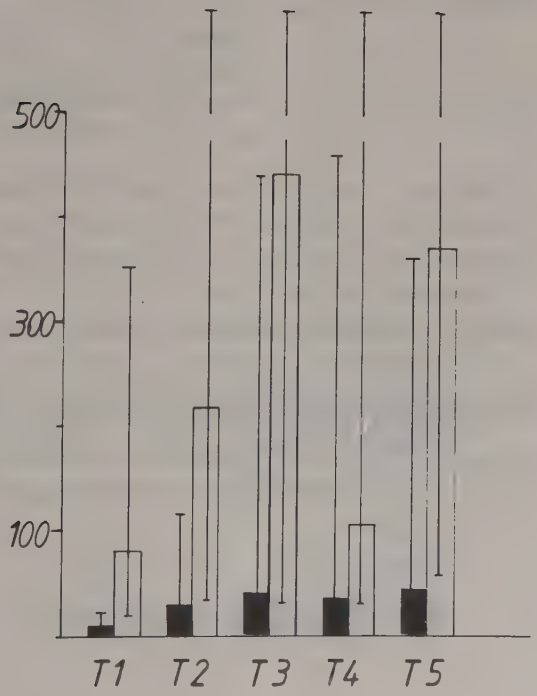


Abb. 38:
Vergleich der LH-Werte bei konst. Hochwuchs unter Therapie bei Mädchen (schwarz) und Turner-Syndrom (weiß) aufgetragen der Median und die 90%-Perzentile

3.4 Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Testverfahren

Um weiterhin einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Testverfahren herzustellen und ihn zahlenmäßig charakterisieren zu können, wurden die Kontingenztabellen der einzelnen Testergebnisse aufgestellt und der Kontingenzkoeffizient Φ errechnet (CLAUSS, C., H. EBNER, 1975). Kontingenz bedeutet hier der Zusammenhang zwischen qualitativen Merkmalen zweier Größen. Der Kontingenzkoeffizient Φ steigt mit der Korrelation.
Zunächst wird das Korrelationsquadrat erstellt. Es ergibt sich in allgemeiner Form (Abb. 39), wobei die signifikanten Befunde in ein mit "+" bezeichnetes Feld, die nicht signifikanten Befunde in ein mit "-" bezeichnetes Feld eingetragen werden.

		Test 1	
		+	-
Test 2	+	a	b
	-	c	d

Abb. 39 : Korrelation zwischen Test 1 und Test 2

Der Kontingenzkoeffizient Φ errechnet sich:

wenn $bc > ad$

$$\Phi = \frac{bc - ad}{n \min (a,d) + (bc - ad)}$$

wenn $bc < ad$

$$\Phi = \frac{bc - ad}{n \min (b,c) - (bc - ad)}$$

Durch den Vergleich der einzelnen Tests nach dieser Methode mit dem U-99%-Test ergibt sich folgendes Bild mit absteigendem Kontingenzkoeffizienten bei den einzelnen Vergleichen (Tab. 20):

Testvergleich	Kontingenzkoeffizient $\tilde{\Phi}$
U-99% - Maxima	0,67
U-99% - Fläche bis zum Maximum	0,56
U-99% - Steigung bis zum Maximum	0,41
U-99% - Fläche bis 60 Minuten	0,40
U-99% - Increment	0,24
U-99% - Increment %	0,02

Tab. 20: Kontingezkoeffizient $\tilde{\Phi}$ beim Vergleich der einzelnen Parameter mit dem U-99%-Test in absteigender Reihenfolge

Die größte Übereinstimmung liegt zwischen dem U-Test auf dem 99%-Niveau und der Bestimmung der Maxima. Der Kontingenzkoeffizient beträgt hier $\tilde{\Phi}$ = 0,67. Mit einem Kontingenzkoeffizienten von $\tilde{\Phi}$ = 0,56 steht hier der Zusammenhang von U-99%-Test und der Bestimmung der Fläche bis zum Maximum an zweiter Stelle. Die Steigung bis zum Maximum und die Fläche bis 60 Minuten verhalten sich mit einem Kontingenzkoeffizienten von $\tilde{\Phi}$ = 0,40 etwa gleich gegenüber dem U-99%-Test. Increment und Increment % stehen im genannten Vergleich an letzter Stelle.

4 DISKUSSION

4.1 Normgruppen

KASTIN et al.(1972) führten den LH-RH-Test an je zwei präpubertären gesunden Jungen und Mädchen durch, was dem Reifestand der Probanden in dieser Arbeit entspricht. Die Testmethode wird nicht genau dargelegt. KASTIN findet hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Antwort von FSH und LH, was er auf die geringe Fallzahl und die weite Streuung der Ergebnisse zurückführt. Demgegenüber werden in der vorliegenden Arbeit in allen Tests außer dem Increment % für FSH und außer dem Increment % und der Fläche bis zum Maximum beim LH signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern ausgewiesen. Im U-99% werden im T_1, T_2 und T_5 signifikant höhere FSH-Werte bei den Mädchen gefunden und ebenso im Zeitpunkt T_5 ein höherer LH-Wert bei den Mädchen. Diese Ergebnisse wurden erzielt durch Applikation von 50 $\mu g/m^2$ synthetischem reinen LH-RH. KASTIN et al. verwendeten LH-RH vom Schwein und gaben 300 - 1500 μg. Somit dürfte eine mangelnde Spezifität des Releasing-Hormons und die geringe Fallzahl Ursache dafür sein, daß keine Unterschiede gefunden wurden.
Zvi DICKERMANN et al. (1976) gaben wie wir 50 $\mu g/m^2$ synthetisches LH-RH an 50 Jungen und 47 Mädchen. Davon waren 8 Jungen beim LH-Test und 10 beim FSH-Test im Pubertätsstadium P_1 nach Tanner, sowie 6 Mädchen beim LH-Test und 7 beim FSH-Test im Stadium P_1. Es wurde der T-Test nach Student angewandt. Sie fanden in den Basalwerten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei den Maximalwerten fanden sie jedoch wie wir ein signifikant höheres FSH und LH bei den Mädchen im Stadium P_1.
Hierbei ist interessant, daß der U-Test auf dem 99% Niveau für die oben genannten Kollektive einen signifikanten Un-

terschied für FSH an den Meßpunkten T_1, T_2 und T_5, aber auch für den Basalwert, aufzeigt. Dies ist so für das LH nicht der Fall: hier bringt der U-test am Punkt T_5 einen Unterschied. Die Maximalwerte sind für FSH und LH bei den Mädchen signifikant höher. Dieses finden auch DICKERMANN et al. Allerdings waren bei ihnen die LH-Antworten bei allen Probanden höher als die FSH-Antworten auf LH-RH. In der vorlie enden Arbeit dagegen sind durchgehend die FSH-Antworten höher.
Da der Student-Test mit einer Probandenzahl kleiner als n = 10 sicher problematisch ist, dürfte der in der vorliegenden Arbeit durchgeführte U-Test mit einer doch wesentlich höheren - wenn auch insgesamt geringen - Probandenzahl aussagekräftiger sein. Somit bleibt hier festzuhalten, daß man ein höheres FSH und LH bei den präpubertären Mädchen findet, und zwar im Basalwert wie im Maximum. Außerdem sind die FSH-Werte bei allen gesunden Probanden höher als die LH-Werte.

4.2 Hypophysärer Minderwuchs

In der Rohwertetabelle (Tab.4,12)fällt auf, daß es bei den Probanden mit hypophysärem Minderwuchs im LH-RH-Test solche mit sehr niedrigen, normalen und auch hohen Basal- und Spitzenwerten von FSH und LH gibt. Beim hypophysären Minderwuchs hätte man eigentlich extrem niedrige Werte für FSH und LH erwartet. Bei einigen Probanden liegen die Werte aber höher als beim Normalkollektiv.
Dieses Antwortverhalten wird aber erklärlich, wenn man sich die Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse vor Augen führt. Bei einem Defekt im Hypothalamus kann die Hypophyse durchaus intakt sein, ihr fehlt lediglich die Stimulation durch das Releasing-Hormon. Abba J.KASTIN et al. beschreiben ebenfalls (1972) normale, niedrige oder

hohe FSH- und LH-Ausschüttungen bei Erkrankungen der Hypophyse nach LH-RH-Stimulation. Sie führen die Ergebnisse auf unterschiedliche noch verbliebene funktionsfähige Reste von hormonaktivem Hypophysengewebe zurück.

4.3 Pubertas praecox

Die Probanden dieser Gruppe in der vorliegenden Arbeit waren dem Pubertätsstadium P_{2-3} zuzuordnen. Interessanterweise findet sich für FSH und LH kein Unterschied gegenüber der weiblichen Normgruppe im Pubertätsstadium P_1. Zu erwarten wäre eigentlich eine Zunahme der Gonadotropine mit steigendem Pubertätsstadium. JOB et al.(1978) fanden eine Korrelation zwischen den Gonadotropinwerten und dem Pubertätsstadium bei Pubertas praecox.
Vergleicht man in der vorliegenden Arbeit Einzelwerte, so findet man beim LH doch 20 und 30 Minuten nach Stimulation hohe Werte, die bei den gesunden Probanden nicht vorkommen. Somit dürfte auch hier bei einer höheren Probandenzahl eine Korrelation zwischen Pubertätsstadium und Gonadotropinwerten gefunden werden.

4.4 Turner - Syndrom

Es bereitet keine größeren Schwierigkeiten, das Turner - Syndrom zu diagnostizieren. Es fällt auf durch bereits erhöhte Basalwerte von FSH und LH. Ebenso sind die Spitzenwerte weit höher als normal. Dieser hohe Basalwert und Anstieg der Gonadotropinwerte ist charakteristisch für gonadale Läsionen (siehe auch FRANCHIMONT et al. 1975). Da der Rückkoppelungsmechanismus der Sexualhormone auf Grund eines gonadalen Schadens nicht mehr besteht, kommt es zu diesem hypergonadotropen Hypogonadismus.
Insgesamt reicht der LH-RH Test aber zur Diagnose eines Turner-Syndroms nicht aus, da auch andere Erkrankungen,

die zu einer Gonadenläsion führen, ausgeschlossen werden müssen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der LH - RH - Test bei Kindern stellt den Untersucher auch heute noch vor das Problem, einen geeigneten Parameter zu finden, um den Test auswerten und somit diagnostische Unterscheidungen finden zu können. Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung der Versuch unternommen, durch den Vergleich der Serumspiegel von FSH und LH nach Stimulation durch LH-RH bei klinisch gesicherten differenten Patientenkollektiven einen solchen Parameter zu finden.

Untersucht wurden insgesamt 120 Kinder, die auf Grund ihrer verschiedenen Diagnosen in acht Gruppen eingeteilt wurden. Anschließend wurden ihre Serumspiegel von FSH und LH nach Stimulation durch 50 $\mu g/m^2$ LH-RH zum Zeitpunkt der Injektion und nach 10, 20, 30 und 60 min mit dem Radioimmunoassay bestimmt und durch acht verschiedene Parameter untereinander verglichen.

Hierbei zeigte sich, daß die Bestimmung der Maxima und der U-Test auf dem 99%-Niveau am besten geeignet sind, die klinisch differenten Diagnosen vom FSH- und LH-Serumspiegel zu differenzieren.

Das Problem der Auswertung der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich einmal aus der geringen Probandenzahl, zum anderen liegt es in der weiten Streuung der Rohwerte von FSH und LH. Mit diesem Problem hatten sich aber alle hier zitierten Autoren auseinanderzusetzen. Ebenso gilt, daß ein einzelner Rohwert nicht alleine zur Differenzierung klinischer Diagnosen herangezogen werden kann, weil er nur einen momentanen Zustand der endokrinen Stoffwechsellage beschreibt.

Im Rahmen dieser Einschränkung bleibt jedoch folgendes festzuhalten:

Bei gesunden Mädchen sind die Serumsspiegel für FSH und LH bei gleichem Pubertätsstadium höher als bei gesunden Jungen. Der hypophysäre Minderwuchs laßt sich über den Serumspiegel der Gonadotropine nicht vom gesunden Kollektiv unterscheiden. Ebenso ist die Pubertas praecox in diesem Vergleich nicht abgrenzbar.
Der konstitutionelle Minderwuchs der Mädchen läßt sich vom konstitutionellen Hochwuchs der Mädchen ohne Therapie durch ein deutlich niedrigeres LH, aber auch FSH unterscheiden. Dagegen unterscheidet sich der konstitutionelle Hochwuchs der Mädchen unter Therapie nicht mehr signifikant vom konstitutionellen Minderwuchs der Mädchen.

Die Pubertas praecox unterscheidet sich nicht signifikant vom konstitutionellen Minderwuchs, der als Normgruppe herangezogen wurde.
Das Turner-Syndrom - als hypergonadotroper Hypogonadismus - fällt sofort durch stark erhöhte Gonadotropinbasalwerte auf und ist somit bereits vor Durchführung des LH-RH-Tests von den anderen Diagnosen differenzierbar.
Die Bestimmung der Maxima und der U-Test auf dem 99%-Niveau scheinen geeignet zu sein, die Serumspiegel von FSH und LH nach LH-RH-Stimulation auf bestimmte Diagnosen hin zu differenzieren. Diese Parameter zur Auswertung des LH-RH-Tests sollten bei einem großen Patientenkollektiv angewandt und weiter fundiert werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ATTANASIO, A.F., A.L. ATTANASIO, M. ROHR, M.EICHNER, R. LEITZ, W. VOELTER and D. GUPTA:
A Mathematical Assessment of the Pituitary Responsiveness under Synthetic LH-RH Stimulus in: GUPTA, D., W. VOELTER (Hrsg): Hypothalamic Hormons-Chemestry, Physiology and Clinical Applications, New York, 1978

2 CLAUSS, C., H. EBNER:
Grundlagen der Statistik, Zürich 1975, S. 280 ff

3 CONTE, F.A., M.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN and E.O. REITER:
Correlation of Luteinizing Hormone - Releasing Factor - Induced Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Release from Infancy to 19 Years with the Changing Pattern of Gonadotropin Secretion in Agonadal Patients: Relation to the Restraint of Puberty;
J Clin Endocrinol Metab 50; 163, 1980

4 DICKERMANN, Z., R. PRAGER-LEWIN, Z. LARON:
Response of Plasma LH and FSH to Synthetic LH-RH in Children at Various Pubertal Stages:
Am J Dis Child, Vol 130; 1976

5 FRANCHIMONT, P., A. DEMOULIN and J.P. BOURGUIGNON:
Clinical Use of LH-RH Test as a Diagnostic Tool:
Hormone Res. 6: 177-191 (1975)

6 FRANCHIMONT, P., A. DEMOULIN and J.P. BOURGUIGNON:
The LH-RH-Test for clinical Diagnosis;
in: Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormons;
Charro Salgado, A.L., R. Fernandez-Durango and J.G. Lopez Del Campo (Hrsg), Excerpta Medica Amsterdam, ICS nr. 374, 244-252, 1976

7 GRUMBACH, M.M., J.C. ROTH, S.l. KAPLAN and R.P.KELCH:
Hypothalmic-Pituitary Regulation of Puberty in Man: Evidence and Concepts Derived from Clinical Research
in: Grumbach, M.M., G.D. Grove and F.E. Mayer (Hrsg): Control of the Onset of Puberty, Wiley, New York 1974

8 GRZES, A. and M. SZAMATOWICZ:
Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Prepubertal and Pubertal Girls:
Endokrinologie, Band 71, Heft 1, 1978

9 HOFF, J.D., B.L. LASLEY and S.S.C. YEN:
The Functional Relationship between Priming and Releasing Actions of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone:
J Clin Endocrinol Metab 49: 8, 1979

10 JOB, J.-C., J.-J. CHAUSSAIN and P.E. GARNIER:
The Use of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Pediatric Patients:
Hormone Res. 8: 171-187 (1977)

11 JOB, J.-C., J.-J. CHAUSSAIN, P.E. GARNIER and M. ROGER:
Use of Hypothalamic Hormones in Pediatrics:
in: (siehe 1)

12 KASTIN, A.J., C. GUAL and A.V. SCHALLY:
Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones, Part 2. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone and Other Hypophysiotropic Releasing Hormones:
Hormone Res. 28: 201 (1972)

13 KELLER, E., H.G. BOHNET, E. FRIEDRICH, J.P. HANKER, E.W.J. JOEL, G. SCHUBRING, W. KLEMT, H.I. WYSS, H.P.G. SCHNEIDER und A.E. SCHINDLER:

Vereinfachte Methoden zur Berechnung der Gesamtfreisetzung der Plasmagonadotropine beim LH-RH-Test:
Arch Gynaec 224: 527-529 (1977)

14 KELLER, E., E. FRIEDRICH, H.I. WYSS, H.P.G. SCHNEIDER und A.E. SCHINDLER:
Statistical Approaches for Standardizing LH-RH-Tests;
in: (siehe 1)

15 de KRESTER, D.M., H.G. BURGER and R. DUMPYS:
Serum LH and FSH Response in Four-Hour Infusions of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Normal Man, Sertoli Cell Only Syndrome and Klinefelter's Syndrome:
J Clin Endocrinol Metab 41: 876 (1975)

16 LEMARCHAND-BÉRAUD, Th., M. ZUFFEREY, M. REYMOND and I. REY-STOCKER:
Pituitary Responsivness to LH-RH and TRH in Adolescent Girls:
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34, 241-254 (1978)

17 MORTIMER, C.H.:
Gonadotropin-Releasing Hormone:
in: Clinical Neuroendocrinology, L. Martini and G.M. Besser (Hrsg), Academic Press New York, San Francico, London, 213-236, 1976

18 PEARSON, E.S., M.A. STEPHENS:
The ratio of range to standard deviation in the same normal sample:
Biometrica 51 (1964)

19 RAITI, S., A. JOHANSON, C. LIGHT, C.J.MIGEON and R.M. BLIZZARD:
Measurement of Immunologically Reactive Follicle Stimulating Hormone in Serum of Normal Male Childrem and Adults: Metabolism 18: 234 (1969)

20 REITER, E.O., M.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN and F.A. CONTE:
The Response of Pituitary Gonadotropes to Synthetic LRF in Children with Glucocorticoid-Treated Congenital Adrenal Hyperplasia: Lack of Effect of Interauterine and Neonatal Androgen Excess:
J. Clin. Endocrinal Met. 40: 318 (1975)

21 REITER, E.O., A.W. ROOT:
Effect of an Infusion of Gn-RH upon Levels of Sex Hormones in Prepubertal and Pubertal Girls: Evidence for Relative Ovarian Insensitivity:
Steroids 30: 61 (1977)

22 ROTH, J.C., R.P. KELCH, S.L. KAPLAN and M.M. GRUMBACH:
FSH an LH Response to Luteinizing Hormone-Releasing Factor in Prepubertal and Pubertal Children, Adult Males and Patients with Hypogonadotropic and Hypergonadotropic Hypogonadism:
J. Clin. Endocrinol Metab. 35: 926 (1972)

23 RUF, K.B.:
The Participation of Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LRH) in the Progress of Sexual Maturation:
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34: 231-239 (1978)

24 SCHNEIDER, H.P.G., E. KELLER, H.G. BOHNET, E. FRIEDRICH, A.E. SCHINDLER und H.I. WYSS:
Diagnostic Uses LF LH-Releasing Hormone:
Endocrinology, Vol. 1, V.H.T. James (Hrsg)
Proceedings of the 5th International Congress of Endocrinology, Exerpta Medica Amsterdam-Oxford, 228-231 (1977)

25 SNYDER, P.J., R.S. RUDENSTEIN, O.F. GARDNER and J.G. ROTHMAN:
Repetitive Infusion of Gonadotropin-Releasing

Hormone Distinguishes Hypothalamic from Pituitary Hypogonadism:
Clin Endocrinol Metab 48: 864 (1979)

26 SCHOENBERG, D.:
Lh-RH in Pediatrics:
in: Hypothalamic Hormones - Structure, Synthesis and Biological Activity, D. Gupta and W. Voelter (Hrsg)
Verlag Chemie, D-6940 Weinheim, 237-250 (1975)

27 TANNER, J.M.:
Growth and Adolescence:
Blackwell, Oxford (1962)

28 TOLEDO, S.P.A., L.M. ASSIS, W. LUTHOLD, M.P. PAZ, V.R. BAGNOLI, W. BLOISE and E. MATTER:
Endocrine Studies on Familial Hypogonadotropic Hypogonadism:
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 33(2): 95-100 (1978)

29 VAITUKAITIS, J., R.BECKER, J. HANSEN and R. MECKLENBURG:
Altered LRF Responsivness in Amenorrhoic Women:
J Clin Endocrinol Metab 39: 1005-1011 (1974)

30 YEN, S.S.C. and C.C. TSAI:
The Effect of Ovariectomy on Gonadotropin Release:
J Clin Invest 50: 1149-1153 (1971)

31 YEN, S.S.C., G. VANDENBERG, R. REBAR and Y. EHARA:
Variation of Pituitary Responsivness to Synthetic LRF During Different Phases of the Menstrual Cycle:
J Clin Endocrinol Metab 35: 931-934 (1972)

DANK

Ich danke Herrn Prof. Dr. Derek Gupta dafür, daß er mir das Thema überlassen und meine Arbeit so wertvoll unterstützt hat.
Ebenfalls danken möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Klaus Rager für die klinische Beratung bei der Diagnosestellung. Mein Dank gilt auch Herrn Bernd Blank für die wertvollen Hinweise bei der statistischen Auswertunh.

L E B E N S L A U F

Am 24. März 1951 wurde ich, Hans Joachim Czieslik, als Sohn des Hans Joachim Czieslik und seiner Frau Annegret Czieslik, geb. Becker, in Leuscheid/Siegkreis, jetzt Windeck, geboren.
1956 zog meine Familie nach Hamburg um. Dort besuchte ich die Grundschule. Meine Gymnasialzeit verbrachte ich an der Sankt-Ansgar-Schule in Hamburg, wo ich am 8. Januar 1971 die Reifeprüfung bestand.
Anschließend studierte ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule Sankt Georgen in Frankfurt Philosophie und Theologie und legte im Februar 1973 das Examen Philosophicum ab.
Im Sommersemester 1973 habe ich dieses Studium an der Universität Tübingen fortgesetzt und im Wintersemster 1973/74 zusätzlich das Studium der Medizin aufgenommen.
Im August 1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 22. Oktober 1979 die ärztliche Prüfung, nachdem ich das Praktische Jahr an den Städtischen Krankenanstalten in Esslingen absolviert hatte.
Am 30. Oktober 1979 erhielt ich die Approbation als Arzt und bin seit 15. November 1979 Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Esslingen.